VOL. 110
IANUARIE - MARTIE
2006
ISSN: 0048-7848
Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

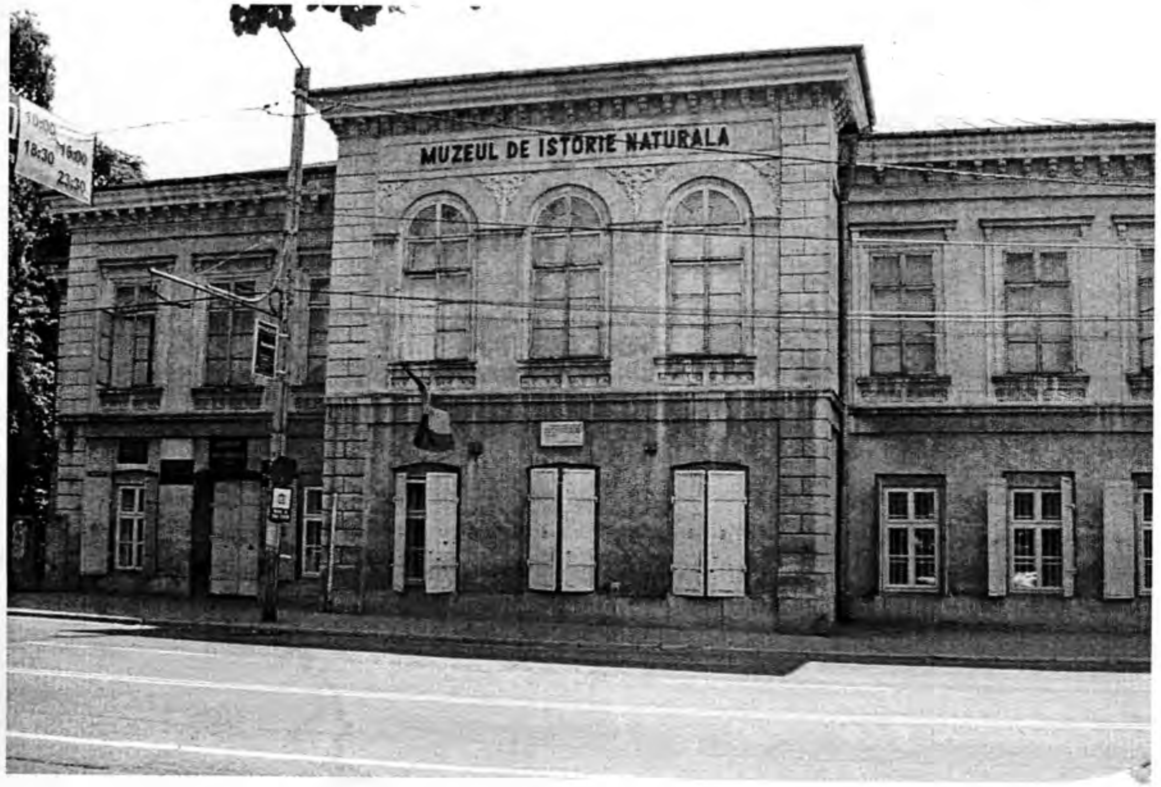
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SIGILLUM SOCIETATIS MEDICINALIS ET NATURÆ CURIOSORUM IN PRINCIPATUM MOLDAVIÆ
SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Doina Azoicăi
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
M. Nechifor
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu INDREI

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA, Alina CANTEMIR, Camelia COJOCARIU, Ioana URSACHE
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors :
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact :
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 110/2006, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA : IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO53RNCB3200000013590001
Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu : Cum evoluează gândirea medicală? 9

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

D. Prelipceanu : Tendinţe recenre în taxonomia tulburărilor de personalitate 11
Corina Papaghiuc, V.L. Drug, M.D. Cobzeanu, Al.D. Ciochină, Paula Ciochină, Cristina Cijevschi Prelipcean, C. Stanciu : Boala de reflux gastroesofagian şi componenta psihosomatică 18
V.L. Drug, Camelia Bugioeanu, C. Burcoveanu, Gh. Balan, Cristina Cijevschi Prelipcean, C. Stanciu : Ablaţia prin radiofrecvenţă a tumorilor maligne hepatice 23
Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, P. Gogălniceanu, V.L. Drug, N. Chirilă : Complicaţii extrahepatice subevaluate în colestază 32
Dana-Teodora Anton, D. Moraru : Implicaţiile alimentaţiei în obezitatea copilului şi adolescentului 38

ARTICOLE ORIGINALE

C. Novac, A. Covic, Irina Buhăescu, G. Tinică, Cireşica Diaconescu, V. Diaconescu, P. Gusbeth, Irina Negru, L. Tudose, N. Suditu, Veronica Tănase, B. Alexandroaie, Maria Covic : Cinci ani de transplant renal în centrul universitar Iaşi 44
C. Cojocaru, Tr. Mihăescu : Estimare a numărului de bolnavi de tuberculoză, prin metoda Capture-Recapture, folosind două surse de date 52
Maria Dan, Ana Mereuţă, Carmen Pânzaru, Ingrith Miron, Ecaterina Turtureanu-Hanganu, D. Buiuc : Spectrul etiologic al infecţiilor sistemice la Pacienţii cu hemopatii maligne şi tumori solide 57
Oana-Carmen Costan, Alina Manole, Mioara Matei, Elena Duca : Cercetări clinico-epidemiologice privind evoluţia cazurilor de rubeolă raportate în colectivităţi de asistenţă medico-socială a copiilor 62

CAZURI CLINICE

Maria Puşchiţă, Gh. Ciobanu, Oana Amza : Abordare multidisciplinară în diagnosticul precoce al piomiozitei 66
V.N. Pârvulescu, D. Camen, L. Ioncică, Rodica Trăistaru, Gabriela Pârvulescu, Liliana Ionela Stănescu, Ecaterina Hriţcu, Zoia Stoica, M. Popescu, M. Petria : Dextrocardie dobândită postpneumectomie dreaptă 73
Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu-Georgescu, Gabriela Omete, L. Macovei, G.I.M. Georgescu : Miocardita de hipersensibilizare - o surpriză diagnostică. Caz clinic 77

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

Georgia Hardavella, Felicia Ştefanache, N. Ianovici : Cheyne Stokes Respiration in Stroke Patients 82

M. Vaida, B. Novac, V. Gheorghiu, C. Novac: Actualităţi în diagnosticul hiperplaziei benigne a prostatei 88
M. Onofriescu, Mihaela Târnoveanu, B. Scurtu, A. Luca, E. Radu, Irina Iftime: Ecografia endovaginală a colului uterin în diagnosticul naşterii premature 97
Cristina Maria Carp, C. Dinu: Efectele otice specifice ale expunerii la zgomot profesional .. 103

ARTICOLE ORIGINALE

Simona Dima, V. Sârbu, Doina Balaban, F. Botea, Raluca Pasăre: Izolarea de insule pancreatice de la donator în moarte cerebrală 108
D. Perju, Cr. Lupaşcu: Studiu experimental comparativ privind influenţa diverselor substanţe farmacologice administrate intraperitoneal asupra apariţiei şi intensităţii sindromului aderenţial peritoneal 116
C. Bulat, M. Stoian, Mihaela Damian, Adriana Pricop: Rezecţiile pentru cancerele de joncţiune eso-gastrică 122
D.G. Goţia, C. Pandeli, D. Apostol, C. Botez, R. Alagha, S. Straticiuc, C. Paiu, V. Munteanu, V. Olaru, Anca Savu, Al. Vlad: Rezultatele metodei Sommerville - Petit în tratamentul luxaţiei congenitale tipice a şoldului 128
Camelia Bogdănici, A. Rahman, Carmen Olteanu, Svetlana Gucal: Ochiul copilului diabetic 132
Ivona Lupaşcu, Simina Vegheş, Cristina David, Valeria Vişan, Veronica Vasiliu: Histeroscopia în diagnosticul şi tratamentul infertilităţii de cauză tubară 138

CAZURI CLINICE

R. Socolov, Cristina Rusu, Demetra Socolov, G. Iliev, Şt. Buţureanu, Roxana Covali: The Prenatal Detection of Jeune Syndrome (Asphyxiating THoracic Dystrophy). Case Report 144
Camelia Chifu, R. Van Gestel: Ischemie severe peripherique d'origine inhabituelle ... 148
M.R. Diaconescu, M. Glod, I. Costea, Mirela Grigorovici, A. Covic: Cancer paratiroidian la un bolnav cu insufienţă renală cronică în regim de hemodializă 152
I. Şerban: Plagă abdominală împuşcată cu multiple leziuni viscerale 157

TEHNICI ŞI METODE

O. Alexa, T. Cozma, D. Cionca, B. Puha: Osteosinteza cu Hansson Twin Hook - o nouă tehnică de osteosinteză în fracturile trohanteriene 161

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

I. Haulică, W. Bild, Oana Rădăşanu: Biosynthesis and Physio-pharmacological Actions of Angiotensin Peptides: 1. Synthetic Enzymes 167
Elena Petrescu-Dănilă, Pia-Manuela Voicu, C.R. Ionescu: Aspecte mutagenice la nivelul genei lipoprotein lipazei 173

ARTICOLE ORIGINALE

Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, Mihaela Costin, M. Zbanciuc: An Image Pre-processing Automatic System for Bone Scan Metastasis Evaluation 178
Irina Luciana Dumitriu, B. Gurzu, Simona Mihaela Slătineanu, M. Costlueanu, Gh. Petrescu: Interactions Between Angiotensin I and Acethylcholine on Rat Left Main Bronchial Rings 186
Anca Indrei, T. Petreuş, Carmen-Lăcrămioara Zamfir, M. Nechifor: Influenţa unor compuşi dihridoxamici asupra plămânului de şobolan 192

MEDICINĂ DENTARĂ

ACTUALITĂŢI

L.L. Indrei: Alimentaţia în patologia parodontală 195

ARTICOLE ORIGINALE

Silvia Mârţu, A. Chirakis, Sorina Solomon, Şt. Zănoagă: Periosteoplasty. A New Technique for Recession Coverage 198
Sorina Solomon, Oana Ţănculescu: Prevalenţa cariilor de suprafaţă radiculară în România. Studiul Centrului de Sănătate Orală Iaşi 202
Galina Pancu, Şt. Lăcătuşu, Irina Draga Căruntu, Gianina Iovan, Angela Ghiorghe: Evaluarea activităţii bolii carioase cu ajutorul indicelui de microcristalizare salivară .. 206
Cătălina Suzana Stîngu, Tatiana Turcu, Şt. Dimitriu, Florentina Alexa, Daniela Archip: Distribuţia morfotipurilor anaerobe în placa subgingivală asociată bolii parodontale .. 212

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Eliza Gafiţanu, Gabriela Tătărîngă, Cristina Ghiciuc, Cătălina Elena Lupuşoru, Monica Hăncianu: Cercetări privind caracterizarea unor dermopreparate cu extract de *Alium cepa* L. 215
Anca-Irina Galaction, Alexandra-Cristina Blaga, D. Caşcaval: Extracţia şi transportul acidului folic prin membrane lichide 219
D. Lupaşcu, Lenuţa Profire, Gh. Dănilă: Sinteza şi caracterizarea fizico-chimică a unor noi compuşi ai rutozidului cu acidul clofibric 224

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

Loredana Elena Niţă, Iordana Neamţu, Aurica P. Chiriac, V. Bădescu: Synthesis and Characterization of a Hydrogel with Therapeutic Actions 228
Doina Drăgulescu, L. Rusu, M. Drencea, M. Toth-Tascan: Stress and Deformation Analysis Induced ny Dental Implants in Manduble 232
Ecaterina Andronescu, Florentina Grigore, Ch. Tardei, Ella Ştefan: Zeoliţi naturali cu aplicaţii medicale. Preparare şi caracterizare preliminară 236

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Dimitrie D. Brănişteanu 242
Prof. Dr. George I.M. Georgescu 245

Noutăţi: 17, 22, 31, 72, 81, 87, 102, 115, 127, 137, 143, 147, 151, 166, 177, 185, 205, 211, 218, 235

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu : New Directions in Medical Thinking? 9

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

D. Prelipceanu : New Trends in the Classification of Personality Disorders 11
Corina Papaghiuc, V.L. Drug, M.D. Cobzeanu, Al.D. Ciochină, Paula Ciochină, Cristina Cijevschi Prelipcean, C. Stanciu : The Gastro-esophageal Reflux Disease and Its Psycho-somatic Component 18
V.L. Drug, Camelia Bugioeanu, C. Burcoveanu, Gh. Balan, Cristina Cijevschi Prelipcean, C. Stanciu : Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumours 23
Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, P. Gogălniceanu, V.L. Drug, N. Chirilă : Underevaluated Extrahepatic Manifestations of Cholestasis 32
Dana-Teodora Anton, D. Moraru : The Implications of Nutrition in the Obesity of Children and Adolescents 38

ORIGINAL PAPERS

C. Novac, A. Covic, Irina Buhăescu, G. Tinică, Cireşica Diaconescu, V. Diaconescu, P. Gusbeth, Irina Negru, L. Tudose, N. Suditu, Veronica Tănase, B. Alexandroaie, Maria Covic : Five Years of Renal Transplant in Iaşi 44
C. Cojocaru, Tr. Mihăescu : Assessing the Number of TB Cases Using the Capture-Recapture Method with Two Data Sources 52
Maria Dan, Ana Mereuţă, Carmen Pânzaru, Ingrith Miron, Ecaterina Turtureanu-Hanganu, D. Buiuc : Current Trends in the Epidemiology of Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms 57
Oana-Carmen Costan, Alina Manole, Mioara Matei, Elena Duca : Clinical Epidemiological Research on the Evolution of Rubella Cases Recorded in Some Collectivities of Institutionalized Children 62

CASE REPORTS

Maria Puşchiţă, Gh. Ciobanu, Oana Amza : Multidisciplinary Approach in Pyomyositis Early Diagnosis 66
V.N. Pârvulescu, D. Camen, L. Ioncică, Rodica Trăistaru, Gabriela Pârvulescu, Liliana Ionela Stănescu, Ecaterina Hriţcu, Zoia Stoica, M. Popescu, M. Petria : Post Right Pneumectomy Dextrocardy 73
Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu-Georgescu, Gabriela Omete, L. Macovei, G.I.M. Georgescu : Hypersensitivity Myocarditis - A surprising Diagnosis. Case Report 77

SURGERY

UPDATES

Georgia Hardavella, Felicia Ştefanache, N. Ianovici : Cheyne Stokes Respiration in Stroke Patients 82
M. Vaida, B. Novac, V. Gheorghiu, C. Novac : New Developments in the Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia 88

M. Onofriescu, Mihaela Târnoveanu, B. Scurtu, A. Luca, E. Radu, Irina Iftime : Cervix Uteri Transvaginal Ultrasound in Preterm Birth Diagnosis 97
Cristina Maria Carp, C. Dinu : Specific effects upon Hearing Due to Occupational Noise .. 103

ORIGINAL PAPERS

Simona Dima, V. Sârbu, Doina Balaban, F. Botea, Raluca Pasăre : Pancreatic Islets Isolation from Brain Dead Donors 108
D. Perju, Cr. Lupaşcu : Comparative Experimental Study Regarding the Influence of Different Locally Administered Pharmacological Drugs on Peritoneal Adhesion Appearance 116
C. Bulat, M. Stoian, Mihaela Damian, Adriana Pricop : Surgical Resection in Esophageal-Gastric Jonction Adenocarcinoma 122
D.G. Goţia, C. Pandeli, D. Apostol, C. Botez, R. Alagha, S. Straticiuc, C. Paiu, V. Munteanu, V. Olaru, Anca Savu, Al. Vlad : The Results of the Sommerville - Petit Procedure in the Treatment of the Typical Congenital Hip Dislocation 128
Camelia Bogdănici, A. Rahman, Carmen Olteanu, Svetlana Gucal : Diabetic Eye in Children 132
Ivona Lupaşcu, Simina Vegheş, Cristina David, Valeria Vişan, Veronica Vasiliu : Histeroscopy in the Diagnosis and Treatment of Tubal Infertility 138

CASE REPORTS

R. Socolov, Cristina Rusu, Demetra Socolov, G. Iliev, Şt. Buţureanu, Roxana Covali : The Prenatal Detection of Jeune Syndrome (Asphyxiating THoracic Dystrophy). Case Report 144
Camelia Chifu, R. Van Gestel : Severe Peripheral Ischemia of Rare Origin 148
M.R. Diaconescu, M. Glod, I. Costea, Mirela Grigorovici, A. Covic : Parathyroid Carcionma in a Patient on Haemodyalisis for Renal Failure 152
I. Şerban : Abdominal Gunshot Wound with Multiple Visceral Lesions 157

TECHNIQUES AND METHODS

O. Alexa, T. Cozma, D. Cionca, B. Puha : Hansson Twin Hook - A New Implant Technique in Trochanteric Fractures 161

BASIC SCIENCES

UPDATES

I. Haulică, W. Bild, Oana Rădăşanu : Biosynthesis and Physio-pharmacological Actions of Angiotensin Peptides : 1. Synthetic Enzymes 167
Elena Petrescu-Dănilă, Pia-Manuela Voicu, C.R. Ionescu : Mutagenic Aspects of the Lipoprotein Lipase Gene 173

ORIGINAL PAPERS

Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, Mihaela Costin, M. Zbanciuc : An Image Pre-processing Automatic System for Bone Scan Metastasis Evaluation 178
Irina Luciana Dumitriu, B. Gurzu, Simona Mihaela Slătineanu, M. Costlueanu, Gh. Petrescu : Interactions Between Angiotensin I and Acethylcholine on Rat Left Main Bronchial Rings 186
Anca Indrei, T. Petreuş, Carmen-Lăcrămioara Zamfir, M. Nechifor : The Influence of the Dihydroxamic Compounds on the Rat Lung 192

DENTAL MEDICINE

UPDATES

L.L. Indrei : Nutrition and Periodontal Disease 195

ORIGINAL PAPERS

Silvia Mârţu, A. Chirakis, Sorina Solomon, Şt. Zănoagă: Periosteoplasty. A New Technique for Recession Coverage 198
Sorina Solomon, Oana Ţănculescu: Root Caries Prevalence in Romania. Iaşi Oral Health Center Study 202
Galina Pancu, Şt. Lăcătuşu, Irina Draga Căruntu, Gianina Iovan, Angela Ghiorghe: Evaluation of Caries Activity Using the Micro-crystalization Saliva Index (IMK) 206
Cătălina Suzana Stîngu, Tatiana Turcu, Şt. Dimitriu, Florentina Alexa, Daniela Archip: The Distribution of Anaerobic Morpho-types in Subgingival Plaque Associated with Periodontal Disease 212

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Eliza Gafiţanu, Gabriela Tătărîngă, Cristina Ghiciuc, Cătălina Elena Lupuşoru, Monica Hăncianu: Research Concerning the Characterization of *Alium cepa* L. Based Ointments 215
Anca-Irina Galaction, Alexandra-Cristina Blaga, D. Caşcaval: The Extraction and Transport of Folic Acid Through Liquid Membranes 219
D. Lupaşcu, Lenuţa Profire, Gh. Dănilă: Synthesis and Physico-chemical Characterization of Some New Clofibric Acid Derivatives 224

BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

Loredana Elena Niţă, Iordana Neamţu, Aurica P. Chiriac, V. Bădescu: Synthesis and Characterization of a Hydrogel with Therapeutic Actions 228
Doina Drăgulescu, L. Rusu, M. Drencea, M. Toth-Tascan: Stress and Deformation Analysis Induced by Dental Implants in Manduble 232
Ecaterina Andronescu, Florentina Grigore, Ch. Tardei, Ella Ştefan: Natural Zeolites with Medical Applications. Preliminary Preparation and Characterization 236

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Dimitrie D. Brănişteanu 242
Prof. Dr. George I.M. Georgescu 245

News: 17, 22, 31, 72, 81, 87, 102, 115, 127, 137, 143, 147, 151, 166, 177, 185, 205, 211, 218, 235

EDITORIAL

CUM EVOLUEAZĂ GÂNDIREA MEDICALĂ ?

Asemenea matematicii, fizicii şi biologiei, ca şi a altor ştiinţe, medicina ştiinţifică îşi are rădăcinile în *Grecia antică*. *Hipocrat din Cos*, cu geniul său, a reuşit să desprindă medicina de nebuloasa gândire magică. "*Părintele medicinii*" are o gândire de o claritate excepţională: *boala este un fenomen natural şi nu divin, adică supranatural; medicina înseamnă o gândire pozitivă, care trebuie separată de mitologie şi de filosofie; medicul trebuie separat de preot*. De peste două milenii hipocratismul rămâne în tezaurul gândirii medicale, iar în momentele de criză din evoluţia medicinii se aude îndemnul "*Înapoi, la Hipocrat*!" sau, în formularea inspirată a lui *Iuliu Haţieganu*, "*Înainte, cu Hipocrat*!". S-a afirmat chiar că "*istoria gândirii medicale nu reprezintă altceva decât istoria întoarcerilor succesive la Hipocrat, aceleaşi ca tendinţă fundamentală, dar mereu noi prin mijloacele folosite*". (*Ch. Lichtentheler*, cit. de *G. Brătescu* în "*Hipocratismul de-a lungul secolelor*", Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1968, p. 8).

Totuşi, medicina practicată la *Cos* a fost *preştiinţifică*, abia în secolul al XIX-lea medicina constituindu-se cu adevărat ca ştiinţă, datorită consacrării metodei anatomo-clinice. Începând cu sfârşitul secolului al XIX-lea şi culminând cu secolul al XX-lea, numeroase descoperiri au generat edificiul medicinii moderne, până la tehnicizarea extremă actuală. În aceste condiţii, inevitabilul s-a produs: s-a ajuns la tratamentul bolii şi nu al pacientului, al diferitelor organe şi nu al organismului. Dar aceste adevăruri sunt prea bine cunoscute, chiar dacă unii nu le acceptă şi mai mulţi, poate, le ignoră. Uneori, pacientul aproape că devine o entitate virtuală, fiind "reconstituit" cu ajutorul mijloacelor tehnice medicale. Aceasta în condiţiile în care medicina este, aşa cum afirma inspirat *René Leriche* "*o artă care se intersectează cu mai multe ştiinţe*", sau *Isac Asimov* "*un cuprinzător câmp de aplicaţie a ştiinţelor*".

Dacă medicina ar fi exclusiv o ştiinţă, s-ar putea distinge o evoluţie a gândirii asemenea celei din ştiinţe ca fizica, matematica sau chimia. Or, câmpul atât de cuprinzător şi de divers al medicinii face iluzorie o sinteză unică sau unificatoare a evoluţiei gândirii medicale. Ce elemente comune există din acest punct de vedere, între specializări medicale foarte diferite? Prea puţine, vizibile poate doar când se ajunge cu analiza la nivel molecular. Şi totuşi, există încercări de prezentare a evoluţiei gândirii medicale în ansamblul său. Cea mai notabilă aparţine unui grup condus de *Mirko D. Grmek* şi s-a materializat sub titlul "*Istoria gândirii medicale în Occident*", în 4 volume (vol. I - *Antichitate şi Evul Mediu*, vol. II - *De la Renaştere la Secolul Luminilor*, vol. III - *De la romantism la ştiinţa modernă*, vol. IV - *Secolul al XX-lea*) apărute mai întâi în italiană (*Laterza*, Roma, 1998) şi apoi în franceză (Édit. Du Seuil, Paris, 1999-2000). Fără nici o intenţie de analiză critică (de altfel au făcut-o alţii, autorizaţi profesional, în termeni pozitivi) o astfel de abordare de ansamblu a istorie gândirii medicale, pe lângă faptul că este limitată la *Occident*, ne aduce aminte de unii iatroistorici care susţin, pe drept cuvânt, că istoria medicinii înseamnă înainte de toate studiul evoluţiei ideilor şi concepţiilor în medicină.

Iată însă că o carte apărută recent, unică în literatura medicală actuală, ne oferă o nouă abordare a subiectului. Este vorba despre "*Dictionnaire de la pensée médicale*", Presse Universitaires de France, Paris, 2004, 1270 pp. Au colaborat, sub direcţia lui *Dominique Lecourt*, profesor la *Universitatea Paris VII*, aproape 200 de autori francezi şi din alte 13 ţări (printre care *Statele Unite, Marea Britanie, Germania, Canada, Italia, Elveţia, Belgia*) cei mai mulţi de formaţie medici, dar şi antropologi, sociologi, psihologi, psihanalişti, filosofi, istorici, jurişti sau economişti. Pentru a risipi vreo îndoială asupra calităţii forţelor umane implicate în realizarea acestei lucrări, dar şi pentru cei ce acceptă exclusiv literatura anglo-saxonă, menţionăm doar câţiva autori americani: ***David Cantor***, istoric, *Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda*, ***Kenneth Carpenter***, profesor emerit, *University of California, Berkeley*, ***Nicholas A. Christakis***, profesor de sociologie medicală, *Harvard Medical School*, ***Daniel J. Kelves***, profesor de istoria ştiinţelor moderne, *Yale University*, ***Stanley J. Reiser***, profesor - *Houston Health Science Center* şi alţii. De altfel, în viitor dicţionarul va fi tradus în engleză, dar şi în alte limbi.

Într-o formulă elaborată şi originală, pe măsura complexităţii subiectului, autorii şi-au propus, după cum se menţionează în prefaţă, să restituie "*o istorie abundentă*" încercând o reinserţie a gândirii medicale în cultura medicului. "*O astfel de cultură ar trebui, fără îndoială, să fie azi cea a medicilor şi a studenţilor în medicină. Pentru că ei trebuie să probeze că se află la înălţimea responsabilităţilor inedite care le revin datorită noilor puteri pe care le conferă evoluţia medicinii*" (op. cit. p. XI). Evident, "*noile puteri*" ale medicului înseamnă mijloacele tehnice şi terapeutice de care acesta dispune (sau ar trebui să dispună), în continuă extensie dacă ţinem seama şi de aplicaţiile tot mai multe care vin din marile laboratoare de biologie moleculară.

Dar ce structură are dicţionarul la care ne referim? Autorii au stabilit 296 cuvinte cheie care, în ansamblul lor, oferă o imagine extrem de complexă asupra evoluţiei gândirii medicale. Iată câteva exemple: domeniul ***pediatrie*** conţine secţiunile *procesul de specializare a pediatriei (sec. XIX-XX), o medicină clinică şi socială, dezvoltarea şi diversificarea pediatriei spitaliceşti, construcţia pediatriei moderne, specializarea pediatriei spitaliceşti, pediatria în criză de identitate*. Totodată, în dicţionar mai sunt cuprinse articole consistente, în relaţie cu pediatria, intitulate *alăptare, procreaţia asistată, medicalizarea eşecului şcolar, moartea subită a sugarului, mucoviscidoza, protecţie maternă şi infantilă*. Un alt termen-concept, ***clinică***, este structurat astfel: *de la individ la nosologii, clinica în calitate de ştiinţă, clinica în calitate de artă, clinică şi cercetare*. Iată o prezentare de cel mai mare interes pentru orice medic practician. Încheiem cu un exemplu la ordinea zilei: ***bioetică***, structurat astfel - *naşterea bioeticii în Statele Unite, debuturile bioeticii în Franţa, frontiera instabilă între cercetare şi îngrijiri, dincolo de experimentul pe om - redefinirea câmpului intervenţiei terapeutice*. Un articol separat este intitulat *Comitetul de Etică*.

Ne pare atât de util acest *Dicţionar,* atât pentru studenţi cât şi pentru medici, încât sperăm că va fi tradus în limba română, cu efecte certe asupra dobândirii culturii medicale generale şi implicit a unei gândiri medicale pe măsura complexităţii medicinii.

Redactor Şef

Prof. Dr. Valeriu Rusu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

TENDINŢE RECENTE ÎN TAXONOMIA TULBURĂRILOR DE PERSONALITATE

D. Prelipceanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Al. Obregia" Bucureşti
Catedra Psihiatrie

NEW TRENDS IN THE CLASSIFICATION OF PERSONALITY DISORDERS (Abstract): The author makes an overview of the latest theoretical developments and of the critical views on the current classification of personality disorders. The major topics of the ongoing debate over the typology of personality disorders as presented by DSM - IV - TR are listed as the difficulties that remain in clarifying the clinical criteria, despite the clinical assessment tools and the self-assessment questionnaires that are usually employed in research. The solution to the dilemma categorical vs. dimensional in personality disorders taxonomy, as suggested by some current authors in dimensionally quantifying the diagnosis criteria for the classic types of personality disorders has received much attention. But the relevant practical solutions need more longitudinal future studies done on a congruent agenda. **Key words**: PERSONALITY DISORDER, MUTIAXIAL ASSESSMENT, DIMENSIONAL MODEL, CATEGORICAL SYSTEM, CONCEPTUAL CONSISTENCY

Psihopatia, denumirea vetustă a tulburării de personalitate (TP), a fost o piatră de încercare pentru psihopatologi, încă de la Kraepelin, părintele nosologiei psihiatrice. Fără să mai trecem în revistă istoria pasionantă a devenirii conceptului în epoca psihopatologiei clinice, amplu dezbătută de Werlinder (1978), reamintim doar definiţia clasică a lui K. Schneider (1923, 1950): „Personalităţile psihopatice sunt acele personalităţi anormale care suferă datorită anormalităţii lor şi a căror anormalitate provoacă suferinţă şi societăţii" (1). Un alt clasic al literaturii domeniului insistă asupra caracterului multidimensional al diagnosticului de psihopatie (2), deziderat realizat astăzi cu ajutorul sistemului multiaxial de diagnostic, al scalelor / interviurilor structurate ca şi de cercetările, mereu reiterate, care decurg din încă nerezolvata dispută asupra utilităţii abordării categoriale vs. dimensionale în nosografia şi taxonomia acestor tulburări. Dacă Petrilowitch (3) cerea o „distincţie clară „ între „fenomenele" observate în „desfăşurarea" existenţei psihopatului şi „structura" personalităţii acestuia (ca "fundal transfenomenal") dezvoltările recente caută să măsoare, să cuantifice trăsături particulare de personalitate, definitorii în diferite combinaţii pentru diferitele tipuri de tulburare a personalităţii, încercând să răspundă aceloraşi întrebări pe care le anticipa Petrilowitch, dar de pe poziţia obiectivării şi cuantificării structurilor specifice de personalitate subiacente tulburării, ceea ce presupune construirea de modele cu consistenţă conceptuală bazată pe dovezi şi pe validitatea taxonomică. Ce este însă mai greu decît să cuantifici natura, firea umană? Cercetătorii contemporani ai domeniului nu par să aibă însă astfel de ezitări şi de îndoieli! Ei rafinează noi instrumente şi compară mai vechile tipuri de tulburare a personalităţii pentru a le testa validitatea conceptuală.

Ca şi în cazul patologiei reactive de stres, standardizarea criteriilor diagnostice ale TP îşi are originea în necesitatea standardizării diagnosticelor psihiatrice, în general, apărută odată cu cel de al doilea Război Mondial (5). Atunci a fost formulată o clasificare a tulburărilor psihice în termeni psihanalitici (*Technical Bulletin 203* al Departamentului de Război, un precursor al primei ediţii a DSM), stresul (inclusiv cel de război) fiind conceptualizat ca *trigger* al ecloziunii clinice a tulburărilor. Schema de lucru stres / diateză este acceptată şi astăzi, ca un model unificator al bolii, somatice sau psihice, model care se extinde şi asupra TP (Paris, 1999).

O caracteristică generală a TP, întîlnită atît în ediţiile succesive ale DSM elaborate de Asociaţia Americană de Psihiatrie, cît şi în cea oficială a OMS sau tratatele de psihiatrie internaţionale este caracterul ei ego - sintonic, care îl face pe pacient să nu - şi recunoască imperfecţiunea de personalitate şi nici deficitul relaţional interpersonal, ocupaţional şi social care îl face să sufere, odată cu cei legaţi de el emoţional şi / sau relaţional. În opoziţie cu nevroticul, un ego - distonic prin definiţie, care suferă pentru trăirile sale anxioase şi incapacităţile consecutive, „psihopatul " îşi proiectează în exterior disconfortul psihologic şi emoţional, atît cît este, printr-o operaţiune numită de psihanalişti „externalizare". Aceasta utilizează mai multe mecanisme de apărare prin care rezultă, în final, transferul spre ceilalţi a problemelor de adaptare ale individului, aceştia devenind părtaşi involuntari la necazurile sale pururi reiterate. Dacă nevroticul tinde să se autoînvinovăţească, psihopatul îi blamează şi învinovăţeşte pe toţi ceilalţi, chiar societatea şi normele ei, pentru toate relele care i se întîmplă. Dificultatea rămîne însă în a obiectiva substratul personologic al acestui *pattern* comportamental, sarcină asumată de cercetătorii ultimului sfert de secol. Clasificarea şi definirea fiecărui tip de tulburare de personalitate şi-a urmat un drum propriu, mai mult sau mai puţin paralel cu demersul taxonomic pentru celelate tulburări psihice, început în 1980 odată cu ediţia a III-a DSM.

Prima mişcare importantă în efortul de a stabili o nouă clasificare a TP a fost atribuirea Axei II a diagnosticului pentaaxial promovat de acest manual, ce poate fi considerat iniţiatorul unei revoluţii taxonomice în psihiatrie. Era vorba de incorporarea datelor studiilor existente în acea perioadă pentru a da o consistenţă cît mai bună , bazată pe criterii diagnostice, tipologiei bazate pînă atunci pe descrieri de comportamente. Conceptul de TP trebuia încadrat în schema de lucru a structurii de personalitate, iar aceasta se construia pe „trăsături", sau "particularităţi" de personalitate, pe care Binder (1950) le numea "radicali". Reviziile succesive ale DSM nu au făcut altceva decît să centralizeze date care arătau diferite moduri de combinare a acestor trăsături în cadrul criteriilor generale fixe : debutul precoce (18 ani) al manifestărilor, extinderea pe durata vieţii, manifestarea inflexibilă în toate ariile personalităţii (psihologică, socială, vocaţională), dar cu prezervarea funcţiilor cognitive. Reviziile au dus la includertea unor noi tipuri, sau excluderea unora, dar şi menţinerea subclasificării lor în cele trei *clustere*. Toţi autorii sunt de acord că includerea TP pe o axă special dedicată lor a stimulat cercetarea într-un domeniu considerat anterior inadecvat pentru metodele de cercetare utilizate în cazul celorlalte tulburări psihice.

Au apărut însă şi opinii contrare : TP nu necesită o clasificare distinctă pe o axă specifică din sistemul pentaaxial. Oldham (2005) rezumă argumentele pe care se sprijină aceste opinii : dezbaterea dintre abordarea categorială (promovarea tipologiei TP) vs. dimensională (TP sunt abateri peste un anumit prag al continuumului personalitate normală - personalitate anormală) este departe de a -şi fi găsit un răspuns ; sunt sau nu necesare criterii politetice pentru clasificarea TP ; cum să determinăm numărul cel mai adecvat de criterii (pragul clinic) pentru fiecare tip de TP ; care tip de TP are validitae constructivă şi care nu ; care trăsături ale personalităţii sunt relevante atît pentru personalitatea normală, cît şi pentru cea anormală (5). Mai mult, există autori care aduc în discuţie apartenenţa la Axa II a unor trăsături considerate clasice pentru Axa I. Ei arată, spre exemplu, că depresia este un simptom mult mai frecvent întîlnit în TP borderline decît majoritatea criteriilor standard ce definesc actualmente această TP (5). O altă sursă de confuzie prezentă în această delimitare se referă la utilizarea predominantă a calificativelor „biologic" vs. "psihosocial" alături de entităţile de pe Axa I, respectiv Axa II. Astăzi şi această dihotomie, tacit acceptată de toţi psihiatri, a început să fie contestată argumentîndu - se cu încărcătura biologică demonstrată a tulburării schizotipale, antisociale sau borderline, precum şi cu existenţa unor multipli factori etiologici extrabiologici ce intervin în cazul multor tulburări de pe Axa I, cum ar fi abuzul de substanţe , sau depresia. De altfel DSM IV - TR (6) împarte tulburările psihice în două mari grupe : tulburările clinice şi tulburările de personalitate, înregistrate pe Axa I, respectiv Axa II, trimiţînd la două braţe etiopatogenice, cu consecinţele terapeutice de rigoare. Numai că algoritmul diagnostic statuat de DSM, regăsibil fără îndoială în oricare zi de practică clinică a unui psihiatru de oriunde în lume, trimite la coexistenţa tulburărilor de personalitate alături de oricare dintre tulburările clasificabile pe Axa I. Probabil că renunţarea la această delimitare axială nu-şi va găsi finalmente un număr suficient de partizani. Mulţi autori pledează nu pentru acest pas înapoi, ci pentru ameliorarea consistenţei conceptuale a TP şi a sistemului lor de clasificare prin elaborarea de criterii mai precise.

În ultimul sfert de secol s-au elaborat succesiv, odată cu rafinarea tehnicii interviurilor structurate şi semistructurate, sau a chestionarelor de autoevaluare abordări cantitative, menite a oferi o imagine măsurabilă şi prelucrabilă statistic a "structurii personalităţii". Astfel s-a ajuns ca, astăzi, evaluarea personalităţii să poată furniza scoruri ale uneia sau alteia din trăsăturile personalităţii unui individ / pacient care să-l definească în raport cu criteriile tipologiilor de personalitate, sau de tulburare ale personalităţii (aşa - numitele „psihopatii" din terminologia clasică, astăţi abandonată). Cele mai frecvent utilizate instrumente moderne de evaluare a personalităţii sunt (Bouvard, 1999) : MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory,* Hathaway, McKinley 1941), Chestionarul Eysenck de Personalitate şi formula lui revizuită (EPQ - R ; Eysenck, Eysenck, 1992), Interviul structurat pentru cei "5 Mari", care este un interviu cu 120 itemi pemtru evaluarea modelului de personalitate bazat pe 5 factori (neuroticismul, extraversia, deschiderea către experimentări, calitatea de a fi agreabil, moralitatea) formulat de Trull, Widiger (1997) după Inventarul lui Costa şi McCrae (1992, *NEO Personality Inventory - Revised*), Chestionarul Cattel, mai vechi, dar încă utilizat (16PF, Cattel, 1890), PAS (*Personality Assessment Schedule*, Tyrer, 1988), Chestionarul de personalitate Cloninger (TCI, 1994) , Inventarul de evaluare a personalităţii (Morey, 1991) ş.a., la care se adaugă numeroase interviuri dedicate depistării tulburărilor de personalitate, sau chiar uneia sau alteia din formele lor tipologice.

Metodologia evaluării personalităţii a fost extinsă şi pentru evaluarea TP. Iată cîteva din chestionarele auto-administrate în prezent pentru evidenţierea cuantificată a TP: *Psychopathic Personality Inventory* (Lilienfeld, Andrews, 1996), *Narcissistic Personality Inventory* (Raskin, Terry, 1988), *Coolidge Axis II Inventory* (CATI, Coolidge, Merwin, 1992), *Dimensional Assessment of Personality Pathologiy – Basic Questionnaire* (DAPP - BQ, Livesley, Jackson, 2005) ş.a. Interviuri şi scale efectuate de clinicieni la pacientul cu TP sunt: *Composite International Diagnostic Interview, Antisocial Section* (CIDI, Robins et al., 1988), *Revised Diagnostic Interview for Borderlines* (DIB – R, Zanarini et al., 1989), *Diagnostic Interview for DSM – IV Personality Disorders* (DIPD – IV, Zanarini et al., 1996) ş.a.

Pe măsură ce se acumulează date noi, temele majore ale taxonomiei TP pot fi sintetizate astfel: a) relaţia TP cu structura normală de personalitate (continuum vs. contiguitate); b) relaţia TP cu tulburările de pe Axa I; c) avantajele şi dezavantajele seturilor politetice de criterii; d) validitatea constructivă a unor TP propuse de DSM - IV - TR; e) abordarea dimensională ca alternativă la sistemul de clasificare actual (categorial).

Problemele majore în obiectivarea TP pot fi concis sistematizate astfel: 1) Comorbiditate inacceptabil de mare între diferite TP : diagnosticarea a două sau mai multe TP a două sau mai multe TP la un acelaşi pacient a devenit regula şi nu excepţia (7). TP borderline este frecvent asociată cu clusterul B, iar TP evitantă TP dependentă sunt adesea diagnosticate împreună (7); 2) Încercarea de rafinare a seturilor de criterii pentru a mări validitatea constructivă a unor structuri şi pentru a micşora comorbiditatea a dus la eliminarea artificiali a unor criterii. De exemplu „absenţa empatiei" a fost eliminată din definirea TP antisocială doar pentru a evita suprapunerea cu TP narcisică (8); 3) Criteriile de diagnostic pentru TP sunt destulde polimorfe. Pentru unele TP reprezintă doar multipli indicatori comportamentali ai aceleiaşi caracteristici. De exemplu, în cazul TP paranoide şase criterii reprezintă redundante măsurători ale unei singure trăsături : neîncredertea cronică. Mai mult, unele criterii reprezintă exemple de trăsături, pe cînd altele reprezintă exemple relativ specifice de comportamente, selecţia acestora ridicînd numeroase dificultăţi legate de influenţa clasei sociale sau a genului, cum se întîmplă în cazul TP histrionice sau antisociale (8, 9); 4) Tulburările de pe Axa II oferă ele însele un sistem inflexibil. Conform unui studiu din 1998, aproape 60% din pacienţii trataţi pentru patologie a personalităţii (definită prin prezenţa „trăsăturilor maladptative cronice") nu pot fi diagnosticaţi pe Axa II deoarece nu întrunesc criteriile minime de diagnostic (10,11); 5) Definirea precisă a termenilor a reprezentat unul din avantajele clasificărilor moderne. Această definire, destul de precisă la nivelul criteriilor operaţionale propriu - zise, devine mai vagă la nivelul general al separării TP de variaţiile normale ale personalităţii. Aceste definiţii generale afirmă că în alcătuirea TP intră „numai trăsături inflexibile, maladaptative şi care provoacă afectarea semnificativă a funcţionării sau suferinţă subiectivă" (10). Înţelesul „afectării semnificative a funcţionării" sau al „suferinţei semnificative" nu este explicat, fapt surprinzător dată fiind acurateţea detaliilor din definiţiile criteriilor operaţionale. Această scăpare poate provoca destule confuzii. De exemplu, cum va fi clasificată o persoană care „nu are prieteni apropiaţi cu excepţia rudelor de gradul întîi", dacă nu suferă datorită acestei izolări şi nu îi face nici pe alţii să sufere? Exemplele pot continua. Reiese că TP, prin definiţie cronice şi maladaptative , sunt construite din criterii care nu reuşesc să indice în ce mod pot fi evaluate cronicitatea şi eşecul de adaptare (11); 6) Pragurile diagnostice pe care le impune actualul algoritm duc la scăderea siguranţei prin introducerea unui element arbitrar. Pe de altă parte, această siguranţă a diagnosticului a fost motivul invocat pentru evaluarea strict transversală a TP şi ignorarea caracterului cronic, încercînd să se evite astfel distorsiunile retrospective care ar fi scăzut siguranţa evaluării; 7) Instrumentele de evaluare obiectivă a TP (*vide supra*) au fost construite cu dificultate şi întîmpină probleme mari legate de validitate şi de siguranţa "inter-test". Actualele chestionare de auto-evaluare şi interviuri clinice structurate se bazează excesiv pe întrebări directe referitoare la criteriile de diagnostic acceptate astăzi. Este destul de problematic ca pacienţii cu TP să-şi autoevalueze "superficialitatea emoţională" sau "simţul îndreptăţirii" (criterii diagnostice din DSM IV – IV, 1994) pentru simplul motiv că aceste trăsături sunt implicite şi ego - sintone, imposibil de apreciat prin autoraportare, cel puţin pentru un individ neînarmat cu un aparat de auto - observaţie ieşit din comun (8). Luria (1976, 12) observa, încă din 1931, că indivizi aparţinînd unor populaţii analfabete din zone montane din Uzbekistan şi Kirghistan, erau incapabili să – şi analizeze propriile sentimente sau să aibă o percepţie a diferenţierii personale de ceilalţi membri ai comunităţii, avînd tendinţa de a se referi la întreaga comunitate şi la circumstanţele exterioare atunci cînd li se cerea să se autodescrie. Reiese rolul abilităţilor cognitive, dezvoltate prin antrenamentul educaţional, în autoevluarea trăsăturilor care ne definesc personalitatea (13). Pentru majoritatea clinicienilor este evident că diagnosticul de TP nu se bazează pe întrebări directe, ci pe criterii comportamentale evaluabile din exterior, pe evaluarea modului de relaţionare a pacientului, ca şi pe analizarea evenimentelor şi reacţiilor semnificative din viaţa acestuia (14,15).

Dar principala dezbatere, care se prelungeşte de mai bine de un sfert de veac, este cea legată de abordarea categorială vs. dimensională a clsasificării TP. Preferinţa clasificărilor oficiale (DSM în ediţiile sale succesive, ICD) pentru sitemul categorial este susţinută de cei care argumentează nu atît *pro* sistem categorial, cît împotriva dezordinii conceptuale pe care ar aduce – o introducerea unui sistem dimensional. Astfel Frances (1993), citat în (15) apără sistemul categorial într- o manieră pragmatică, subliniind că atît timp cît specialiştii nu pot cădea de acord asupra sistemului dimensional ce trebuie utilizat, este preferabil din punct de vedere clinic să continuăm a folosi actualul sistem categorial. Această dezbatere a ajuns ea însăşi motiv de ironie, Oldham şi Skodol afirmînd că cei mai mulţi specialişti se simt obligaţi să aleagă una din tabere, într–o dispută ce aminteşte de supercupa Americii la fotbal (7). Numai că actualul sistem categorial promovat de DSM IV – TR (6) nu este, după unii autori, decît o versiune mai elaborată a unui sistem dimensional, cele trei *clustere* reprezentînd dimensiunile de bază, iar cele 10 categorii de TP conceptele categoriale obţinute prin examinarea exhaustivă atît a studiilor empirice, cît şi a multiplelor teorii dezvoltate în secolul 20 cu privire la TP (16). Mai mult, odată cu ediţia a cincea a DSM, sau chiar în următoarea, ar trebui dezvoltate concepte globale, în direcţia dimensionalităţii, care să cuprindă stilurile de personalitate, trăsături ale tulburării personalităţii şi ale TP înseşi; astfel "clinicienii ar putea să evalueze trăsăturile potenţial clinic semnificative în cadrul sistemului dimensional şi categorial (5, p.13). Proiect, desigur, extrem de ambiţios! Se profilează astfel o strategie de păstrare a Axei II, dar cu condiţia refacerii actualelor categorii după un model al „ stratificării" lor (7,17) pe baza stabilirii pragului clinic (dimensiunii!) dincolo de care o trăsătură de personalitate este calificabilă ca un criteriu diagnostic al unei TP, sau nu. De altfel, un studiu recent, care compară existenţa la o populaţie de adolescenţi şi adulţi tineri a formei reziduale de TP „fără altă specificaţie" cu populaţia generală, constată siguranţa criteriilor diagnostice categoriale pentru această formă, ca şi prevalenţa ei cea mai mare (6%) în lotul cercetat (18). Constatarea că această formă reziduală este cea mai frecventă TP în cohortele clinice a mai fost făcută, prevalenţa ei fiind comparabilă cu tulburări care - şi au locul pe Axa I (19,20,21). Această constatare poate fi interpretată ca o dovadă a consistenţei criteriilor diagnostice a acestei forme reziduale de TP, dar, pe de altă parte, datorită prevalenţei, şi ca o insuficienţă a validităţii criteriilor diagnostice în general, de vreme ce categoria reziduală predomină cantitativ. Dar în materie de TP speculaţiile au fost de mult abandonate!

În orice caz, pare evident că singura cale a rezolvării dilemei categorial vs. dimensional este compromisul care constă în cuantificare dimensională a criteriilor diagnostice care descriu cele vreo zece categorii tradiţionale, acceptate şi de DSM în cele mai recente ediţii ale sale (22,5). Aşa cum afirmă un autor „termenii *dimensional şi categorial* sunt uneori opuşi ca şi cum ar fi alternative care se exclud mutual. În realitate, distincţiile valide dimensionale şi categoriale există şi stau umăr la umăr, ambele printre indicatori şi printre variabile latente " (23, p.123).

BIBLIOGRAFIE

1. Werlinder H. Psychpathy : a history of the concepts. *Acta Univ Upsaliensis* Upsala, 1978.
2. Schneider K. *Personalităţile psihopatice*. Wien : Fr. Deuticke, 1950 (trad. Dan Artur, mss).
3. Petrilowitch N. *Personalităţile anormale*. 3 Aufl. Basel : Karger, 1966 (trad. Dan Artur, mss.).
4. Paris J. *Nature and nurture in Psychiatry : a predisposition – stress model of mental disorders*. Washington DC : Am Psychiat Press, 1999.
5. Oldham JM. Personality disorders. Recent history and future directions. In : Oldham JM, Skodol AE, Bender DS editors. *Textbook of Personality Disorders*. Washington DC, London : American Psychiatric Publ Inc, 2005, 3-16.
6. *** American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. text revision. Washington DC : American Psychiatric Publ Inc, 2000.
7. Oldham JM, Skodol AE. Charting the future of DSM Axis II. *J Personality Dis* 2000 ; 14 (1) : 17-29.
8. Westen D, Schedler J. Divergences between clinical and research methods for assessing personality disorders : implications for research and the evolution of Axis II. *Am J Psychiat* 2000 ; 14 (2) : 109-126.
9. Widiger TA, Costa Jr.PT. Personality and personality disorders. *J Abnorm Psycol* 1994 ; 14 (1) : 78-91.
10. Westen D. Divergences between clinical and research methods for assessing personality disorders : implications for research and the evolution of axis II. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 (7) : 895-903.
11. Widiger TA. Validation strategies for personality disorders. *J Personality Dis* 1993 ; suppl. 34-43.
12. Luria AR. *Cognitive development : its cultural and social foundation*. Cambridge : Harvard Univ Press, 1976.
13. Allik J, Laidra K, Realo A, Pullmann H. Personality development from 12 to 16 years of age : Changes in mean levels and structures of traits. *Eur J Personality* 2004 ; 18 : 445-462.
14. Tracie Shea M. Some characteristics of the axis II criteria sets and their implications for assessment of personality disorders. *J Personality Dis* 1992 ; 6 (4) : 377-381.
15. Widiger TA. Personality disorders in the 21st century. *J Personality Dis* 2000 ; 14 (19) : 3-16.
16. Livesley WJ. Classifying personality disorders : ideal types, prototypes or dimensions. *J Personality Dis* 1991 ; 5 (1) : 52-59.

17. Oldham JM, Skodol AE, Kellman HD et al. Diagnosis of DSM-III-R personality disorders by two structured interviews : patterns of comorbidity. *Am J Psychiat* 1992 ; 149 : 213-220.
18. Johnson JG, First MB, Cohen P, Skodol AE, Kasen S, Brook JS. Adverse outcome associated with personality disorder not otherwise specified in a community sample. *Am J Psychiat* 2005 ; 162 : 1926-1932.
19. Fabrega H, Ulrich R, Pilkonis P, Mezzich J. On the homogeneity of personality disorder cluster. *Compr Psychiatry* 1991 ; 32 : 373-386.
20. Loranger AW. The impact of DSM-III on diagnostic practice in a university hospital. *Arch Gen Psychiat* 1990 ; 47 : 672-675.
21. Clark A, Watson D, Reynolds S. Diagnosis and classification of psychopathology : challenges to the currentsystem and future directions. *Ann Rev Psychol* 1995 ; 46 : 121-153.
22. Skodol AE, Oldham JM, Bender PH et al. Dimensional representations of DSM-IV personality disorders : relationships to functional impairment. *Am J Psychiat* 2005 ; 162 : 1919-1925.
23. Tellegen A. Folk concepts and psychological concepts of personality disorder (commentary). *Psychological Inquiry* 1993 ; 4 : 122-130.

NOUTĂŢI

FARMACOLOGIA ŞI FARMACOTERAPIA SINAPSEI PERIFERICE

Autori : Mihai Nechifor, Mihai Dinu Scutaru

Casa de Editură Venus, 2005

ISBN : 973-7960-63-7

Lucrarea „Farmacologia şi farmacoterapia sinapsei periferice", autori : Mihai Nechifor şi Mihai Dinu Scutaru, apărută sub egida Casei de Editură Venus, 2005, ISBN : 973-7960-63-7, abordează o temă importantă în medicină, şi anume, contactele interneuronale şi posibilităţile de influenţare farmacologică a acestora. De funcţionarea sinapselor centrale şi periferice depinde, în mod esenţial, funcţionarea sistemului nervos şi a întregului organism. Lucrarea cuprinde peste 180 de pagini în care sinapsa este tratată din punct de vedere structural, dar şi al posibilităţilor de influenţare farmacologică. Lucrarea a plecat de la ideea preocupărilor şcolii ieşene în domeniul fiziologiei sistemului nervos (inclusiv a fiziologiei sinapsei), căutând să ofere şi o perspectivă farmacologică. În prima parte a cărţii, după o trecere în revistă a unor repere morfologice ale sistemului nervos vegetativ, autorii abordează sinapsele chimice din punct de vedere electronomicroscopic. În a doua parte a cărţii sunt detaliate sinapsele ganglionare vegetativă şi somatică, joncţiunea neuromusculară striată, sinapsele periferice parasimpatică şi simpatică, sinapsa non-adrenergică non-colinergică, sinapsa senzorială. Pentru fiecare dintre aceste sinapse sunt prezentate substanţele care sunt implicate în mediaţie, precum şi substanţele care s-au dovedit a fi modulatori ai transmisiei sinaptice. Multitudinea de substanţe şi mecanisme de acţiune întâlnite la nivelul sinapselor explică diferenţele în transmiterea influxului nervos în cazul stimulării sau al inhibării transmisiei. Calitatea acestei cărţi, care are la bază un vast material bibliografic, cu informaţii de ultimă oră şi prezentate concis, constă în a demonstra că numeroasele substanţe interne biologic active deschid perspective pentru realizarea de noi medicamente şi pentru creşterea şanselor de vindecare a pacienţilor cu diverse afecţiuni.

Prof. Dr. Cătălina Lupuşoru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ŞI COMPONENTA PSIHOSOMATICĂ

Corina Papaghiuc[1], V.L. Drug[2], M.D. Cobzeanu[3], Al.D. Ciochină[4], Paula Ciochină[5], Cristina Cijevschi Prelipcean[2], C. Stanciu[2]
Universitatea de Medcină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Medicina Muncii
2 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie
3 Disciplina ORL
Facultatea de Bioinginerie Medicală
4 Disciplina de Fiziologie
5 Universitatea de Arte "George Enescu" Iaşi

THE GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ITS PSYCHO-SOMATIC COMPONENT (Abstract): Different factors may be involved in the occurrence of gastro-esophageal reflux disease (GORD) symptoms. This review presents the importance of psychic factors in GORD symptom genesis, especially in patients with no esophagitis. In addition, these factors could be involved in the pharmacological therapy, with educational and behavioral implications increasing the cost-efficacy of the therapy. **Key words**: GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, FUNCTIONAL HEARTBURN, NON-EROSIVE DISEASES, PSYCHO-SOMATIC DISEASES

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este o afecţiune caracterizată de prezenţa esofagitei de reflux şi/sau a simptomelor legate de reflux care afectează calitatea vieţii şi/sau asocierea unor factori de risc pentru complicaţii pe termen lung (1). Refluxul gastroesofagian în sens strict include atât BRGE (refluxul patologic, simptomatic) cât şi refluxul fiziologic (asimptomatic).

Prevalenţa în populaţia generală este foarte variată: SUA 19-20%, Europa de Vest 10-18%, Asia şi Africa <5% (2).

Este unanim acceptată teoria conform căreia bolile somatice acute, dar mai ales cele cronice, sunt aproape în totalitate de etiologie plurifactorială, agenţii etiologici grupându-se în două mari categorii: cei care ţin de particularităţile genetice sau dobândite la nivel de organism sau organ şi cei care ţin de influenţa unor factori externi, între care se cuvin menţionaţi, alături de factori ambientali, şi o serie de acte comportamentale de natură psihologică sau socială a individului afectat de boală.

Principalul factor de natură psihologică care intervine în constituirea bolii, la ritmarea puseelor evolutive, la întreţinerea evoluţie prelungite sau cronice şi la inducerea apariţiei unor complicaţii este stresul psihic.

Bolile psihosomatice (BPS) se definesc ca boli organice la un individ cu un anumit tip de personalitate, condiţionate de un teren de organ vulnerabil la stresul psihic.

Înainte de a analiza inserţia stresului psihic între ceilalţi factori etiopatogenici ai bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), se cuvine să stabilim că acţiunea sa - mediată prin stimularea neuro-vegetativă şi reacţia hormonală catecolaminică, cortizolică şi de eliberare a altor "hormoni de stres" - se exercită prioritar asupra sistemelor şi organelor cu o bogată inervaţie vegetativă (cardiovascular, digestiv, respirator) şi asupra unor funcţii generale (metabolice, imunitare) cu rol major în păstrarea parametrilor homeostatici ai întregului organism (3).

Studierea rolului stresului în modelarea celor mai obişnuite tulburări gastro-intestinale a fost considerat în mod tradiţional un domeniu al psihologiei. Printre clinicieni, termenul "stres" este în general sinonim cu stresul psihic ("exteroceptiv").

Pe baza abordării carteziene adânc înrădăcinate în medicină, stresul şi factorii psihologici au fost consideraţi fundamental separaţi de modificările biologice "reale" subiacente bolii organice.

Achiziţiile recente din neurobiologia răspunsului organismului la stres (interacţiunea creier-intestin) determină o reevaluare a rolului *stresului cronic în patofiziologie* şi managementul nu numai a tulburărilor gastro-intestinale funcţionale, dar şi a celor "organice". Anumite evenimente din viaţă asociate cu debutul sau exacerbarea simptomelor în unele dintre cele mai comune tulburări cronice ale sistemului digestiv, incluzând tulburările funcţionale gastro-intestinale (TFGI), boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) şi boala ulceroasă (4).

Iniţial, stresul psihic poate produce tulburări funcţionale, care după expunere cronică pot deveni BPS.

În pofida progreselor semnificative ale cunoaşterii noastre în ceea ce priveşte mecanismele care duc la refluxul gastro-esofagian, înţelegerea noastră asupra factorilor responsabili de simptome asociate cu BRGE rămâne limitată.

Subiecţii cu boală de reflux non-erozivă reprezintă până la 70% din pacienţii cu BRGE şi reprezintă un bun exemplu pentru "neînţelegerea" mecanismelor subiacente generării simptomelor în BRGE.

Pirozisul funcţional include pacienţii cu expunere esofagiană la acid în limite normale şi care în plus au o endoscopie normală (5). În timp, o parte din acesti bolnavi vor prezenta o BRGE adevarata. Timp de mai mulţi ani, aproape toate trialurile terapeutice în BRGE s-au concentrat aproape exclusiv pe ratele de vindecare esofagiană şi pe ameliorarea simptomatologiei doar la pacienţii cu esofagită erozivă. Foarte puţine trialuri au fost realizate la bolnavi cu boala de reflux non-erozivă (6).

Utilizând date extrase din 16 trialuri terapeutice clinice independent conduse, Carlsson et al. au examinat prevalenţa pirozisului la pacienţi cu şi fără esofagită erozivă. Meta-analiza lor a arătat în mod convingător că pirozisul moderat spre sever a fost la fel de frecvent printre pacienţii cu esofagită gradul 1 şi gradul 2 , cu o prevalenţă de 71,7% şi respectiv 75,8%, ca la pacienţii cu esofagită gradul 3 şi gradul 4 la care prevalenţa pirozisului a fost de 74,4% şi respectiv 64,2%. Regurgitaţia acidă a fost, de asemenea, în mod egal frecventă la pacienţii fără afectarea mucoasei precum şi la cei cu esofagită erozivă (7).

Pirozisul poate reprezenta activarea unei căi obişnuite de răspuns la diverşi stimuli esofagieni. Hipersensibilitatea la cantităţi fiziologice de acid pare a fi mecanismul subiacent pentru pirozis la subgrupul cu esofag hipersensibil. Această hipersensibilitate la acid poate fi datorată sensibilizării periferice a aferenţelor esofagiene, ducând la răspunsuri crescute la stimuli subliminali sau modulaţie alterată a funcţiei aferente la nivelul rădăcinii spinale dorsale sau al sistemului nervos central (8). Mecanismul ce duce la dezvoltarea unei astfel de hipersensibilităţi rămâne o chestiune controversată.

Atât datele clinice cât şi cele experimentale pe animale, sprijină conceptul de modulare a sensibilităţii viscerosomatice, indusă de stres şi frică, având ca rezultat variaţii ale pragului de percepţie a durerii somatice. Uneori însă, poate apare o analgezie indusă de stres, care este mediată de căile descendente inhibitorii ale durerii şi, depinzînd de natura şi severitatea stresorului, este parţial mediată de sistemul opioidergic, glutaminergic şi serotominergic. Dovezi recente sugerează că această hipoalgezie somatică indusă de stres poate fi însoţită de o hiperalgezie viscerală. Un mod de a explica aceste observaţii este conceptul că atât sistemele facilitatoare cât şi cele inhibitoare ale durerii sunt activate simultan ca răspuns la stres, efectul final depinzând de predominanţa unuia sau a celuilalt (9). Altă ipoteză presupune că hiperalgezia viscerală este mediată indirect de o populaţie de neuroni simpatici şi/sau parasimpatici, stimulând eliberarea unor substanţe chimice din celulele peretelui intestinal cu efect sensibilizant pe terminaţiile aferente viscerale. Alterările acestor sisteme endogene de modulare a durerii activate de stres, poate juca un rol important în mai multe sindroame funcţionale viscerale sau somatice caracterizate prin disconfort sau durere (10).

Mai multe studii au speculat recent că mecanismele neurale centrale şi periferice modulează percepţia esofagiană. Comorbidităţile psihologice (anxietate, stres, depresie etc.) pot modula percepţia esofagiană şi pot face pacienţii să perceapă stimulii esofagieni de intensitate joasă ca fiind dureroşi. Aceşti factori psihologici par să se asocieze cu pacienţii care dau o atenţie excesivă (hipervigilenţă) evenimentelor intraesofagiene şi astfel percep şi interpretează aceste evenimente ca fiind dureroase.

Stresul a fost considerat de 64% din pacienţii cu BRGE ca fiind o cauza importantă în exacerbarea simptomelor (11). Pacienţii cu BRGE care sunt anxioşi şi sunt expuşi la perioade lungi de stres observă mai bine exacerbarea simptomatologiei induse de stres. De asemenea, s-a observat că intervenţiile ţintite pe reducerea stresului (hipnoza şi relaxarea musculară) au produs ameliorarea simptomelor produse de reflux (12).

La un subgrup de pacienţi cu reflux gastroesofagian non-eroziv, şi la unele studii pe animale de laborator, s-a observat apariţia unor dilataţii ale spaţiilor intercelulare în timpul sau după expunerea mucoasei esofagiene la acid (13). La o parte din aceşti pacienţi, în timp, pot să apară leziuni organice ale mucoasei.

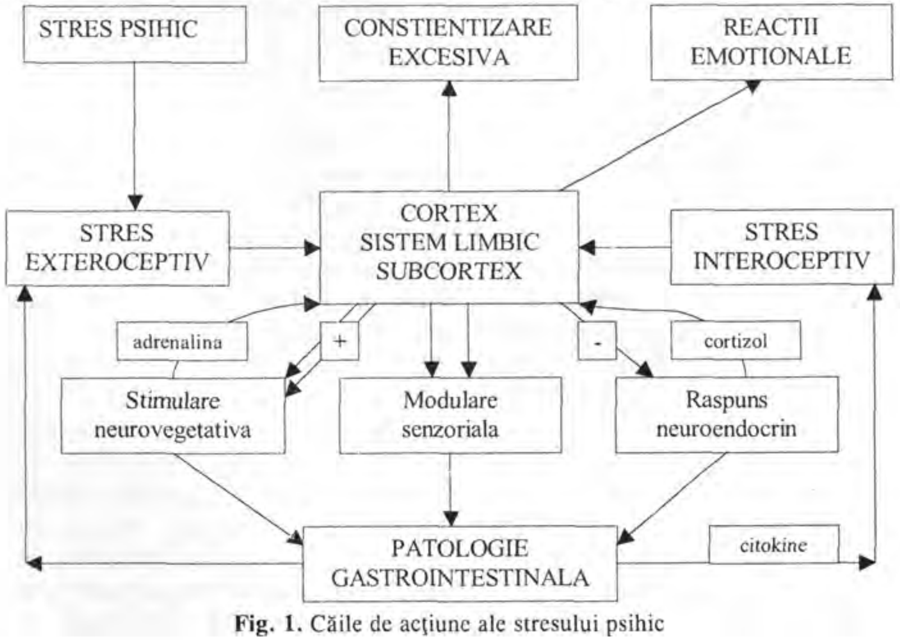


Fig. 1. Căile de acţiune ale stresului psihic

În pofida datelor epidemiologice sugestive pentru asocierea BRGE cu evenimentele stresante din viaţă, se cunoaşte puţin despre posibilele modificări ale eferenţelor periferice ale „sistemului central al stresului" (fig. 1) la subgrupurile de pacienţi cu BRGE. Se poate lua în discuţie rolul posibil al transmiterii alterate a reflexelor vago-vagale de către sistemele centrale aminergice. Presiunea sfincterului esofagian inferior este profund modificată datorită alterării funcţiei diafragmatice în cadrul simptomelor induse de stres. Au fost, de asemenea, raportate modificări ale funcţiei diafragmatice legate de diverse tipuri de respiraţie induse de stres (14). În plus, încetinirea evacuării gastrice prin inhibarea reglării vagale poate contribui de asemenea la simptomele induse de stres. La toate acestea se adăuga studii recente care sugerează un rol al sistemelor endogene de modulare a durerii prin creşterea indusă de stres a chemosensibilităţii esofagiene (15).

În concluzie, progresele recente în înţelegerea neurobiologiei stresului subliniază importanţa efectelor periferice a răspunsului central la stres în modularea unora din cele mai comune tulburări gastrointestinale. Sunt disponibile modele animale pentru diverşi stresori patologici extero şi interoceptivi, şi împreuna cu noua tehnologie, vor ajuta să se determine care din componentele răspunsului „alterat" la stres sunt epifenomene şi care joacă un rol primar in fiziopatologie.

În final, o înţelegere mai bună a rolului stresorilor patologici în modularea activităţii bolilor va avea implicaţii terapeutice importante. Atât intervenţiile farmacologice ca şi intervenţiile educaţional-comportamentale la anumite populaţii de pacienţi ar putea deveni parte integrantă a managementului cost-eficienţă a tulburărilor funcţionale gastrointestinale, a BRGE si sindromului de intestin iritabil.

BIBLIOGRAFIE

1. Dent J, Amstrong D, Delaney B et al.Symptom evaluation in reflux disease : workshop background, processes, terminology,recommendations and discussion outputs. *Gut* 2004 ; 53 : 1-24.
2. Dent J, ElSerag HB, Wallander MA. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux diseasea systemic review. *Gut* 2005 ; 54 : 710-717.
3. Iamandescu IB. *Stresul psihic - din perspectivă psihologică şi psihosomatică*. Bucureşti : Ed. InfoMedica, 2002.
4. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000 ; 47 : 861-869.
5. Fass R, Tongas G. Functional heartburn : the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002 ; 51 : 885-892.
6. Smout AJPM. Endoscopy-negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 ; 11 (suppl 2) : 81-85.
7. Carlsson R, Frison L, Lundell L et al. Relationship between symptoms, endoscopic findings and treatment outcome in reflux esophagitis. *Gastroenterol* 1996 ; 110 : A77.
8. Hollebach S, Bulat R, May A et al. Abnormal cerebral processing of oesophageal stimuli in patients with noncardiac chest pain (NCCP). *Neurogastroenterol Mot* 2000 ; 12 : 555-565.
9. Delvaux MM. Stress and visceral perception. *Can J Gastroenterol 1999* ; 13 (suppl A) : 32-36A.
10. Wei F, Dubner R, Ren K. Nucleus reticularis gigantocelularis and nucleus raphe magnus in brain stem exert opposite effects on behavioral hyperalgezia and spinal Fos protein expression after peripheral inflammation. *Pain* 1999 ; 80 : 127-141.
11. *** *A Gallup survey on heartburn across America*. Princeton, NY : The Gallup Organization, 1988.
12. Kamolz T, Pointner R. Gastroesophageal reflux disease. Heart-burn from a psychological view. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004 ; 50 (3) : 261-268.

13. Ferreira KG, Hill BS. The effect of low external pH on properties of the paracellular pathway and junctional structure in frog skin. *J Physiol* 1982 ; 332 : 59.
14. Mittal RK, Shaffer HA, Parollisi et al. Influence of breathing pattern on the esophagogastric junction pressure and esophageal transit. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : G577-G583.
15. Fass R, Alagon M, Nabiboff BD et al. Effect of psychologically induced stress on symptom perception and autonomic nervous system response of patients with erosive esophagititis. *Gastroenterol* 2000 ; 118 : A 637.

NOUTĂŢI

ANTICORPII ANTIINTERFERON LA PACIENŢII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C

Hepatita cronică virală C continuă să fie o problemă de sănătate publică prin prevalenţa crescută, a evoluţiei progresive spre ciroză hepatică în lipsa tratamentului, tratament care din păcate nu are eficienţa dorită. Cercetătorii germani propun un nou test screening pentru identificarea anticorpilor anti interferon la pacienţii cu hepatită virală C non responsive la tratamentul antiviral. Utilizând metoda PCR în timp real ei au identificat expresia MxA (enzimă indusă de interferon, considerată marker specific pentru bioactivitatea interferonului) în mononuclearele din sângele periferic. Cercetătorii au identificat prezenţa anticorpilor în serul a 3 din 38 de pacienţi non responderi la interferon ; la 24 de pacienţi cu hepatită cronică virală C care au răspuns la tratament şi la un lot martor de 21 persoane sănătoase anticorpii nu au fost identificaţi în nici un caz. Autorii sugerează că detectarea acestor anticorpi ar fi utilă pentru identificarea pacienţilor la care nu s-ar obţine răspuns therapeutic precoce precum şi monitorizarea lor pentru depistarea apariţiei rezistenţei la interferon în tipul tratamentului. Rezultatele trebuiesc exploatate cu scopul optimizării eficacităţii tratamentului antiviral şi pentru realizarea de preparate de interferon care să nu dezvolte anticorpi neutralizanţi (Kochs et al. Assay detects interferon antibodies, drug bioactivity in hepatitis. *J Med Virol* 2005 ; 78 : 74-82).

URMĂRIREA FUNCŢIEI RENALE PE TERMEN LUNG LA MARII PREMATURI

Este cunoscut faptul ca greutatea mică la naştere cauzată de întârzierea în creşterea intrauterină are un efect negativ asupra dezvoltării renale a nou născutului. Un grup de cercetători spanioli au analizat funcţia renală la un grup de 40 copii cu vârsta între 6,1 şi 12,4 ani care au avut la naştere o greutate mai mică de 1000g. Rezultatele au fost comparate cu cele de la un grup de copii sănătoşi, similari ca vârstă şi sex. Subiecţii din lotul de studiu au avut o talie şi o greutate semnificativ mai mici decât în lotul de control (înălţimea medie SDS : -0,36 vs. +0,70 ; şi BMI SDS : -0,56 vs. +1,18). tensiunea arterială sistolică, diastolică şi cea medie nu au avut valori semnificativ diferite între cele două loturi. Echografia renală nu a relevat anomalii, şi percentilele medii pentru lungime şi volum renal au avut valori normale. În comparaţie cu lotul de control, creatinina plasmatică (0,62±0,1 vs. 0,53±0,1 mg/dl) şi clearance-ul de creatinină (117±17 vs. 131±17 ml min^{-1} 1,73 m^{-2}) au înregistrat diferenţe semnificative. Nu s-au observat diferenţe semnificative între valorile microalbuminuriei, dar 5 subiecţi (12,5%) au avut valori peste limita superioară a normalului. De asemenea, s-a remarcat un deficit în transportul tubular al fosfaţilor iar excreţia urinară a fosforului, estimată prin raportul $P_{urinar}/Cr_{urinară}$ a fost semnificativ mai mare decât la lotul de control (1,2±0,4 vs. 0,9±0,4). Aceste date demonstrează că atât fracţia de filtrare glomerulară cât şi transportul tubular al fosfaţilor sunt semnificativ diminuate la copiii de vârstă şcolară, foşti mari prematuri, probabil ca o consecinţă a afectării nefrogenezei postnatale (Soriano JR, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Ped Nephrol* 2005 ; 20 (5) : 579-584).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ACTUALITĂŢI**

ABLAŢIA PRIN RADIOFRECVENŢĂ A TUMORILOR MALIGNE HEPATICE

V.L. Drug[1], Camelia Bugioeanu[1], C. Burcoveanu[2], Gh. Balan[1], Cristina Cijevschi Prelipcean[1], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicina si Farmacie "Gr.T. Popa"
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
2 Clinica a III-a Chirurgie

RADIOFREQUENCY ABLATION OF MALIGNANT LIVER TUMOURS (Abstract): Both primary and secondary liver tumors are common problems. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a tumor with rapid progression and poor prognosis. The standard in the treatment of liver tumors is surgical resection. The majority of patients with primary or metastatic hepatic tumors are not candidates for resection because of tumor size, location near major intrahepatic blood vessels precluding a margin-negative resection, multifocality, or inadequate hepatic function due to coexistent cirrhosis. Only 20–30% of patients undergoing potentially curative liver resection will not suffer from tumor recurrence. Radiofrequency ablation (ARF) is an evolving technology used to treat patients with non-removable primary and metastatic hepatic cancers. ARF produces coagulative necrosis of tumor through local tissue heating. Liver tumors are treated percutaneously, laparoscopically, or during laparotomy using ultrasonography to identify their position and guide the ARF needle electrode. The indications, treatment planning, and limitations of hepatic ARF must be defined. ARF of hepatic malignancies is a safe and promising technique to produce coagulative necrosis of non-removable hepatic malignancies. Experience with this treatment is not yet rich enough to establish long-term outcomes. **Key words**: RADIOFREQUENCY ABLATION, HEPATOCELLULAR CARCINOMA, HEPATIC METASTASES

Cancerul hepatic (CH) este una dintre cele mai frecvente neoplazii, incidenţa pe glob a tumorilor primare situându-se în jurul valorii de 1 milion de cazuri/an (1) ; din punct de vedere al incidenţei pe zone geografice, putem vorbi de zone cu incidenţă joasă a canerului hepatic (S.U.A.1.9 $^{0}/_{0000}$), zone cu incidenţă moderată (Austria, Europa de Est, Africa de Sud 5-20 $^{0}/_{0000}$) şi zone cu incidenţă înaltă (Coreea, China 23-150 $^{0}/_{0000}$)(2). De asemenea, ficatul este, după sistemul limfatic, al doilea sediu, ca frecvenţă, al diseminărilor secundare de tip malign, raportul tumori primare – tumori secundare hepatice fiind de 1 : 8 (3).

Rezecţia chirurgicală cu limite de siguranţă este singura metodă demonstrat curativă, cea care oferă cele mai bune şanse pe termen lung în ceea ce priveşte supravieţuirea pacienţilor diagnosticaţi cu tumori hepatice (supravieţuirea la 5 ani în cazul tumorilor rezecate complet, cu limită de siguranţă, atinge 70 %)(4). Cel mai mare impediment, însă, în această direcţie îl constituie procentul mic de tumori care se înscriu în standardul de rezecabilitate. Acest lucru se poate explica deoarece tumorile hepatice evoluează multă vreme silenţios, fără a dezvolta o simptomatologie, fiind diagnosticate tardiv, când momentul unei posibile rezecţii cu viză curativă a fost deja depăşit.

Procentul de tumori primare hepatice rezecabile se situează în jurul valori de 15 %, iar al metastazelor hepatice rezecabile este încă şi mai mic : 10% ; supravieţuirea la 5 ani a pacienţilor cu cancer hepatic primar nerezecabil sau cu metastaze hepatice nerezecabile este, de asemenea, foarte scăzută. În speranţa îmbunătăţirii ratelor supravieţuirii, în ultimele decenii au fost experimentate numeroase tehnici de distrucţie tumorală cu aplicare locală, directă sau sistemice printre care se înscriu :

- ablaţia prin curenţi de radiofrecvenţă (ARF) ;
- injectarea percutană intratumorală de agenţi litici (PEI) ;
- crioablaţia ;
- ablaţia termică prin fotocoagulare interstiţială cu raze laser (LITT) ;
- ablaţia termică prin coagulare cu microunde ;
- chimioterapia intraarterială ;
- chemoembolizarea intraarterială.

ARF este una dintre cele mai folosite tehnici de ablaţie pentru tumorile hepatice primare sau secundare. Această tehnică are la bază principiul distrucţiei locale produsă de temperaturi mai mari ($>42^{0}$ C) decât temperatura normală a organismului la nivelul ţesuturilor normale sau patologice.

PRINCIPIU

Deşi principiul distrucţiei prin căldură a tumorilor este relativ vechi (5), McGahan et al. publică pentru prima oară în 1990 un studiu în care descrie utilizarea curenţilor de radiofrecvenţă pentru ablaţia unor tumori maligne hepatice.

Efectul temperaturii asupra ţesuturilor depinde de intensitate şi de durata de acţiune ; s-a demonstrat că injuria termică începe de la 42^{0}C, pentru moartea celulei la această temperatură durata aplicaţiei trebuie să se situeze între 3 şi 50 de ore (în funcţie de tipul de ţesut)(6). La o temperatură de 46^{0}C sunt necesare 8 minute pentru a distruge celulele maligne, iar la 51^{0} C doar 2 minute (7,8). În concluzie, valoarea temperaturii aplicate este invers proporţională cu durata de acţiune asupra ţesutului. La o temperatură mai mare sau egală cu valoarea de 60^{0}C se produce denaturarea proteinelor, dizolvarea lipidelor, distrugerea ADN şi a ARN-ului, cu punctul final moartea celulei (9). O observaţie interesantă a fost menţionată în ceea ce priveşte atitudinea ţesutului tumoral în raport cu cel normal expus la temperaturi extreme (foarte mici sau foarte mari) : ţesutul malign este mai rezistent la temperaturi inferioare punctului de îngheţ faţă de celula normală, dar este mai sensibil la temperaturi înalte (10,11).

INDICAŢII

Indicaţiile ARF nu sunt clar stabilite, fiind în continuare necesare studii clinice prospective, largi, randomizate. Totuşi, pe baza datelor existente în prezent indicaţiile sunt următoarele :

- Bolnavii cu cancere hepatice sau metastazele hepatice care nu întrunesc criteriile de rezecabilitate, dar care sunt candidaţi pentru o procedură directă de ablaţie (raportat la extensia bolii, la starea generală a pacientului, la comorbidităţi, dar şi la absenţa diseminărilor în alte organe decât ficatul) (12,13,14,15,16,17).
- Pacienţi cu metastaze hepatice care asociază şi alte sedii metastatice (sân, rinichi etc.), dar care au efectuat un tratament chimioterapic timp de 6 luni cu răspuns favorabil, în urma căruia celelalte metastaze s-au remis, pacientul prezentând doar metastaze hepatice (18).
- Metastazele hepatice ale tumorilor neuroendocrine care dezvoltă sindrom endocrin constituie o a treia indicaţie pentru ARF (18). În aceste cazuri pacienţii pot supravieţui ani de zile cu boala tumorală care instalează adesea manifestări de tip endocrin, ce pot afecta serios calitatea vieţii ; ARF în acest caz se efectuează în scop paliativ, simptomatic. Unica contraindicaţie în acest caz o constituie prezenţa metastazelor în alte organe decât sediul hepatic.

ARF se poate utiliza în cazul tumorilor solitare hepatice inabordabile chirurgical (ex. tumori situate în apropierea vaselor mari) (19). Studiile efectuate au demonstrat că vasele mari suportă fără probleme căldura indusă de ARF (o explicaţie posibilă ar fi aceea a preluării energiei termice de către fluxul sanguin). Se pare că această disipare a căldurii în torentul sanguin, în cazul leziunilor situate în apropierea vaselor mari, a stat la baza eşecului aplicării ARF pe astfel de tumori. În acest caz nu a fost atinsă valoarea optimă a temperaturii locale pe toată suprafaţa tumorii, astfel că diametrul necrozei a fost mai mic decât cel necesar. În acest sens s-au propus diverse metode de încetinire a torentului circulator hepatic, fie prin intermediul medicaţiei anestezice, fie prin obstrucţia mecanică a arterei hepatice (20,21,22). În contrast cu ţesutul vascular, căile biliare sunt foarte sensibile la injuria termică, în prezenţa căldurii producându-se fistule sau stricturi ireversibile. Astfel, singura zonă de evitat pentru ARF este hilul hepatic (18).

O altă indicaţie o constituie tumorile mici dezvoltate pe ficatul cirotic la care riscul anestezic este superior beneficiului unei intervenţii chirurgicale.

CONTRAINDICAŢII

ABSOLUTE

Coagulopatia necorectabilă datorată insuficienţei hepatice este o contraindicaţie absolută. Condiţiile minime pentru a efectua ARF sunt : IQ > 50% şi trombocite > 70000/mmc.

RELATIVE

- Ascita greu controlabilă ;
- Icterul obstructiv ;
- Tumori extrahepatice ;
- Tromboza de venă portă ;
- Speranţă de viaţă redusă (sub 3 luni) ;
- Diametrul tumorii de peste 5 cm sau existenţa a mai mult de 4 leziuni.

Pentru această ultimă contraindicaţie disputa rămâne deschisă deoarece descoperirea şi perfecţionarea noilor tipuri de electrozi şi utilizarea tehnicilor de încetinire a fluxului sanguin hepatic permit astăzi distrucţia leziunilor mai mari de 5 cm., iar pentru leziunile multiple se pot efectua mai multe şedinţe de ARF. (23)

ECHIPAMENT

Dispozitivul de ARF cuprinde un generator de curenţi de radiofrecvenţă, acul-electrod şi electrodul nul. Puterea generatorului variază între 30 şi 200 watt, dar frecvenţa curentului generat este, în general, aceeaşi (460 kHz). Unele aparate au panou central de afişaj monitorizând permanent impedanţa ţesutului de lucru, temperatura în imediata apropiere a acului şi puterea emisă de generator. În prezent, cele mai performante ace-electrod (cu capăt expandabil) permit distrucţia unor leziuni de aproximativ 5 cm în diametru, într-o singură şedinţă de ARF (23,24).

TEHNICĂ

Acul-electrod este plasat sub ghidaj ecografic sau CT în centrul tumorii hepatice ; prin acest ac este descărcat intratumoral un curent alternativ de înaltă frecvenţă (460 kHz) produs de generatorul de radiofrecvenţă. Acest curent „agită" ionii din ţesutul situat în jurul acului, producând căldură locală, coagulare termică şi necroză. Scopul este de a distruge întreaga tumoră şi o porţiune de 0,5-1 cm din ţesutul înconjurător normal pentru a demarca *limite de siguranţă*, pe acelaşi principiu ca şi în chirurgia tumorilor.

Pe o distanţă de câţiva milimetri în jurul electrodului temperatura locală produsă este relativ constantă şi se situează în jurul valorii de 100^{0}C ; după primii 5-6 mm din imediata apropiere a electrodului, căldura emisă scade în intensitate direct proporţional cu distanţa la care ne situăm faţă de electrod şi invers proporţional cu impedanţa ţesutului. Pe acest principiu, se poate controla mărimea zonei de ablaţie în funcţie de diametrul leziunii tumorale modificând intensitatea curentului generat sau modificând durata aplicaţiei (25).

O dată cu creşterea temperaturii locale, se produce distrucţia ţesutului (prin şoc termic), apoi are loc un proces de resorbţie şi reparaţie a zonei necrozate prin atracţia şi activarea mononuclearelor din torentul circulator. Acestea sunt atrase şi activate atât de către căldura locală emisă cât şi de activarea celulelor efectoare, secreţia de citokine şi proteine de şoc termic cu activarea marcată a apoptozei (26).

Plasarea acului se poate face percutan, laparoscopic sau prin laparotomie clasică, oricare ar fi modalitatea aleasă se preferă efectuarea procedurii cu sedare sau cu anestezie generală deoarece este o manevră generatoare de durere importantă.

Metoda percutană este indicată în special la pacienţii cu risc anestezic mare, la cei cu boală malignă recurentă, rapid progresivă sau la cei cu leziuni mici (sub 3 mm.) situate periferic. ARF prin laparoscopie/laparotomie permite efectuarea ecografiei intraoperatorii care poate detecta şi alte leziuni hepatice tumorale sau permite asocirea cu rezecţia directă sau cu alte tehnici ablative (27).

În funcţie de mărimea tumorii, procedura se desfăşoară astfel : pentru tumori sub 2,5 cm (raportat la cel mai mare diametru) se introduce acul în centrul tumorii, iar necroza se produce pe o distanţă de 3,5-4 cm suficient pentru a distruge tumora cu *limite de siguranţă* (12). Pentru tumorile peste 2,5 cm este necesară plasarea acului în mai multe puncte, intervalul dintre zonele de puncţie fiind de 2 - 2,5 cm. ; pentru tumorile mari, cu diametrul de peste 5 cm ablaţia se va practica în mai multe şedinţe ; în acest ultim caz se poate lua în considerare o metodă combinată în care se utilizează ARF şi rezecţia chirurgicală sau ARF şi chimioterapie locală, intraarterială (28). ARF combinată cu rezecţia chirurgicală poate fi luată în considerare şi în cazul metastazelor hepatice pentru acele metastaze care nu pot fi rezecate din punct de vedere tehnic ; studiile au demonstrat că această combinaţie poate îmbunătăţi supravieţuire (29,30).

S-au descris două tipuri de ARF : fie se introduce ghidat acul, dar procedura se efectuează orb, fie se se introduce acul sub ghidaj ecografic şi se urmăreşte ecografic mărimea necrozei (care apare hiperecogenă). Studiile clinice au demonstrat că nu există o bună corelaţie între mărimea necrozei relevată ecografic şi cea existentă histologic (31). Goldberg et al. au demonstrat o corelaţie eficientă (cu eroare de +/-2 mm) cu evaluarea CT sau RMN a ariei de necroză (32).

REZULTATE

De la utilizarea pentru prima oară în 1990 a ARF pentru ablaţia tumorilor hepatice s-au desfăşurat numeroase studii clinice în această direcţie cu scopul de a se decela eficienţa metodei, frecvenţa şi intensitate complicaţiilor.

Rossi et al. prezintă într-un articol (având la bază un studiu efectuat pe 50 de pacienţi) care a fost publicat în American Journal of Radiology (33) rezultate încurajatoare în ceea ce priveşte utilizarea ARF pentru tumorile hepatice. Rata supravieţuirii pentru hepatocarcinomul primitiv a fost de 94%, 86%, 68% respectiv 40% la 1, 2, 3 respectiv 5 ani.

Livraghi et al. deceleză rezultate asemănătoare pe un lot de 140 de pacienţi , iar în ceea ce priveşte procentul necrozelor complete acesta precizează că rata necrozelor obţinute scade direct proporţional cu mărimea tumorii. Studiul său relevă prezenţa necrozelor complete în 90% din tumorile cu diametru sub 3 cm, 71% necroze complete pentru tumorile medii (cu diametru între 3,1-5 cm) şi 25% pentru tumorile mari (cu diametru peste 5 cm)(34).

Studiul publicat de Curley et al. efectuat pe un lot de 110 pacienţi cu hepatocarcinom (HCC) primitiv la care s-a practicat ARF şi care au fost urmăriţii pe o perioadă medie de 19 luni, a decelat un procent foarte mic al recurenţelor locale (3,6%), dar un procent important al recurenţelor la distanţă (50%) ; se pare că recurenţele la distanţă nu au legătură cu metoda în sine, ci mai degrabă cu istoria naturală a HCC şi cu dezvoltarea bolii micrometastatice. Atât în cazul HCC cât şi în cazul metastazelor hepatice tratate prin ARF s-a dovedit că rata recurenţelor este direct proporţională cu diametrul tumorii (la tumorile metastatice cu diametrul de peste 5 cm. rata recurenţelor la distanţă este de peste 80%)(35).

EVOLUŢIE ŞI COMPLICAŢII

Tabloul biologic postARF poate decela modificări în primele zile după efectuarea procedurii. Se poate produce o creştere moderată a valorilor ALT, AST, GGT (de 2-3 ori valoarile preARF), dar în 90% din cazuri valorile acestora se vor normaliza cam în 30 de zile după aplicarea procedurii. De asemenea, markerii tumorali, AFP (alfafetoproteina), ACE (antigenul carcinoembrionar) sunt crescuţi preARF şi pot fi utilizaţi drept markeri ai eficienţei ARF, deoarece în cazul unei ARF efectuată cu succes aceştia vor scădea către valorile normale, tot în aproximativ 30 de zile (36).

Explorările imagistice postARF pentru decelarea mărimii zonei de necroză, dar şi pentru detectarea eventualelor recurenţe sunt deosebit de importante. Ideal, cavitatea necrotică creată prin ARF ar trebui să depăşească în dimensiuni tumora iniţială. Interpretarea imaginii CT, RMN sau ecografice a necrozei produse poate fi însă dificilă, mai ales dacă tumora este situată în apropierea unui vas mare. CT sau RMN efectuat în dinamică în primele 3 luni de la ARF pot decela un halou hipervascular al zonei de necroză care este, de fapt, ţesutul inflamator indus. Acest răspuns inflamator se poate manifesta asimetric şi este imposibil de deosebit doar prin metode imagistice de o zonă de neovascularizaţie a unei recurenţe tumorale. Diagnosticul diferenţial între o zonă de inflamaţie cu o recurenţă locală se face efectuând explorări seriate CT sau RMN care, în cazul haloului inflamator, va decela scăderea progresivă în dimensiuni până la dispariţia completă deoarece în mod normal acest ţesut inflamator se va resorbi în aproximativ 6 luni.

Complicaţiile raportate sunt multiple, de la cele mai uşoare până la cele mai grave, însă imensa lor majoritate sunt minore şi se remit spontan sau cu tratament minim, simptomatic. S-au descris : sindrom post ARF, durere locală, hematom subcapsular, hematom subcutan, abces hepatic, insuficienţă hepatică acută, infarcte hepatice segmentare, paralizie de diafragm, fistulă arterio-venoasă, hemoliză, pneumonie, pleurezie, atelectazie, dureri toracice, fibrilaţie ventriculară (37,38,39).

Sindromul postARF include febră moderată/mare, dureri locale, stare de tip pseudogripală, greţuri, inapetenţă, stare generală de rău, simptomatologie care se remite în 8-10 zile (40).

ABLAŢIA PRIN RADIOFRECVENŢĂ COMPARATIV CU ALTE METODE PALIATIVE

În alegerea tehnicii ablative trebuie luaţi în calcul mai mulţi parametri printre care tipul tumorii asupra căreia se acţionează în scop distructiv. S-a demonstrat că tumorile primare au o reţea vasculară foarte bine dezvoltată, care va permite accesul agenţilor

agenţilor litici (gen etanol, acid acetic) sau a cocktail-urilor chimioterapice să pătrundă intratumoral şi să îşi desfăşoare acţiunea de tip citolitic. Pe de altă parte, tumorile secundare se comportă cu totul diferit; acestea trebuie să-şi creeze propria reţea vasculară prin aşa-numitul proces de *angiogeneză*. În timpul acestui proces sunt generate în mod haotic arteriole, venule, capilare ceea ce face ca vascularizaţia formaţiunii secundare să fie deficitară în raport cu reţeaua vasculară a unei tumori primare; lipsesc vasele limfatice care să preia excesul de fluide astfel că edemul creat împietează în plus circulaţia sângelui intratumoral. De aceea, eficienţa tehnicilor prin injectare de agenţi litici cu acţiune locală pentru tumorile secundare este redusă, în acest caz fiind indicate tehnicile de ablaţie termică (41).

Crioablaţia a fost utilizată în ultimele două decenii alături de ARF pentru tratamentul tumorilor maligne hepatice. Tehnica crioablaţiei presupune scăderea temperaturii intratumoral într-un timp foarte scurt până la -35^0 C, ca urmare se formează cristale de gheaţă intratumoral care prin contracţie tracţionează citoscheletul normal al celulei (microtubulii, microfilamentele) şi îl distrug. Diametrul maxim pe care se poate obţine temperatura minimă optimă este de aproximativ 5 cm.

Un important centru american de studii în domeniul tehnicilor ablative aparţinând Universităţii Texas din Huston, USA, cu o bogată experienţă în tehnica ARF şi având un lot de 500 de pacienţi trataţi prin ARF, condus de Steven A.Curley (25) a comparat eficienţa ARF cu crioablaţia şi complicaţiile survenite în urma aplicării celor două metode. Recidiva locală a fost mai frecventă post-crioablaţie comparativ cu ARF (13,6% versus 2,2%, $p<0,01$). Complicaţiile clinic semnificative post ARF au apărut în 4% din cazuri, iar mortalitatea s-a situat în jurul valorii de 0,3%. În contrast, complicaţiile clinic semnificative postcrioablaţie au apărut în proporţie de 41% din proceduri, iar mortalitatea a fost de 2%. In cadrul acestei ultime tehnici, s-au descris complicaţii severe ca: insuficienţă hepatică acută care a necesitat dializă, coagulopatii severe, trombocitopenii importante (42), sângerare intraoperatorie masivă (43).

Injectarea intratumorală de agenţi litici ghidată imagistic este o altă tehnică larg utilizată, cel mai frecvent agent litic folosit fiind etanolul. Injectarea percutană de etanol (PEI) se efectuează sub ghidaj ecografic şi necesită mai mule sesiuni de injectare. S-au raportat rezultate bune doar pentru tumorile unice, mici, cu diametru sub 2 cm. Un studiu desfăşurat în Italia pe 207 pacienţi cu tumori hepatice unice sau multiple, cu diametru sub 5 cm, tratate prin PEI a decelat o rată a supravieţuirii la 1 an de 90% şi respectiv 63% la 3 ani. Rata supravieţuirii a scăzut dramatic pentru tumorile cu diametru peste 5 cm. sau în cazul tumorilor multiple ajungând la 31% la 3 ani (44). Procedura PEI este mai puţin acceptată de pacient datorită durerilor importante care se instalează postinjectare şi datorită numărului mare de şedinţe care trebuie efectuate. PEI nu este indicată pentru tratamentul paliativ al metastazelor datorită eficienţei sale scăzute.

Comparând PEI cu ARF Livraghi constată o eficienţă superioară a ARF pe tumorile hepatice primitive, necroza completă obţinându-se în 90% din cazuri cu ARF şi în 80% din tumori cu PEI; avantajul numărului redus de şedinţe este discutat şi în acest studiu, care relevă efectuare unei medii de 1,2 şedinţe pentru ARF şi de 4,8 şedinţe pentru PEI (45,46).

Ablaţia termică prin coagulare cu microunde sau termoterapia laser-indusă sunt tehnici mai puţin folosite atât datorită eficienţei reduse pe tumori medii sau mari (pentru ablaţia termică prin coagulare cu microunde eficienţa maximă se obţine pentru tumorile de maximum 1 cm, respectiv, maxim 2 cm pentru termoterapia laser-indusă), dar şi datorită costurilor mari ale dispozitivelor utilizate (de aproximativ 10 ori mai scumpe decât un generator de RF) (47,48).

CONCLUZII

ARF poate îmbunătăţi calitatea vieţii pacienţilor, prin încetinirea evoluţiei bolii maligne, şi s-a demonstrat a fi o tehnică bine tolerată şi sigură comparativ cu celelalte tehnici ablative. A fost asociată cu un procent redus al recurenţelor în raport cu celelalte metode. Deşi nu vindecă, ARF creşte mediana supravieţuirii pacienţilor cu boală malignă hepatică.

Gold-standardul terapiei tumorilor hepatice rămâne rezecţia chirurgicală, dar numărul mare de tumori nerezecabile face introducerea acestor tehnici tot mai utilă în speranţa obţinerii unor rezultate favorabile în termenii supravieţuitii fără boală („*disease-free*") şi ai calităţii vieţii pacientului.

Ablaţia prin curenţi de radiofrecvenţă are o serie de avantaje în comparaţie cu tehnicile de injectare directă: produce necroză uniformă şi nu depinde de variaţiile de flux sanguin intratumoral, are un risc mai mic de sângerare locală deoarece produce coagulare directă prin efect termic (în comparaţie cu injectarea de agenţi litici care produce liză tumorală ce poate antrena distrucţii ale neovaselor cu sângerare locală masivă), produce coagulare de-a lungul traiectului de puncţie ceea ce nu permite diseminarea celulelor tumorale cu formare de noi sedii metastatice prin reînsămânţare (49).

BIBLIOGRAFIE

1. Michielsen PP, Francque SM, vanDongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2005, 3: 27-28.
2. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003; 139: 817-821.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
4. Lovet JM et al. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003; 38: S136-S149.
5. LeVeen RF. Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. *Semin Interven Radiol* 1997; 14: 313–324.
6. Dickson JA, Calderwood SK. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia: a critical review. *Ann NY Acad Sci* 1980; 335: 180–205.
7. Hill RP, Hunt JW. Hyperthermia. In: Tannock IF, Hill RP editors. *The Basic Science of Oncology*. New York: Pergamon Press, 1987, 337–357.
8. Haines DE, Watson DD, Halperin C. Characteristics of heat transfer and determination of temperature gradient and viability threshold during radiofrequency fulguration of isolated perfused canine right ventricle. *Circulation* 1987; 76: 278–282.
9. Grundfest WS, Litvack FI, Doyle DL. Laser-tissue interactions: considerations for cardiovascular applications. In: White RA, Grundfest WS editors. *Lasers in Cardiovascular Disease*. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1987, 32–43.
10. Bischof J, Christov K, Rubinsky B. A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue: cryosurgical implications. *Cryobiology* 1993; 30: 482–492.
11. Steeves RA. Hyperthermia in cancer therapy: where are we today and where are we going? *Bull NY Acad Med* 1992; 68: 341–350.
12. Curley SA, Izzo F, Delrio P et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 1–8.
13. Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, Gitomirsky A. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surg* 1997; 122: 1147–1154.

14. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *Am J Res* 1998 ; 170 : 1023-1028.
15. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle : results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 1998 ; 8 : 1205-1211.
16. Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y et al. Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 38 : 359-365.
17. Curley S, Izzo F, Ellis LM, Woodall M, Wolff R, Vauthey JN. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 304 patients. Paper presented at : Proceedings ASCO ; May 2000 ; New Orleans, LA.
18. Curley SA. Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 : 338-347.
19. Curley SA, Davidson BS, Fleming RY et al. Laparoscopically guided bipolar radiofrequency ablation of areas of porcine liver. *Surg Endosc* 1997 ; 11 : 729-733.
20. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation : does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis ? *J Vasc Interv Radiol* 1998 ; 9 : 101-111.
21. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo : effects of blood flow and treatement time on lesion size. *Ann Surg*1998 ; 227 : 559-565.
22. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radio-frequency tissue ablation : effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiol* 1998 ; 209 : 761-767.
23. Hyo KL. Radiofrequency Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinomas. *Korean J Radiol* 2000 ; 1 (4) : 175-184.
24. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR* 1998 ; 170 : 1015-1022.
25. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist* 2001 ; 6 : 14-23.
26. Liu LX, Zhang WH, JiangHC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer *World J Gastroenterol* 2003 ; 9 (2) : 193-200.
27. Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors : indications, limitations, and complications. *Ann Surgl Oncol* 2000 ; 7 (8) : 593-600.
28. Schwesinger WH. Conference Report Evolving Techniques for the Treatment of Hepatic Metastases. *Medscape Surg* 2001 ; www.mdscape.com/generalsurgery-home.
29. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS et al. Combined Resection and Radiofrequency Ablation for Advanced Hepatic Malignancies : Results in 172 Patients. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 : 1059-1069.
30. Reilly CR. Tissue heating measurements during high intensity focused ultrasound cancer terapy. *J Ultrasound Med* 1991 ; 10 : S26.
31. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases : treatment and follow-up in 16 patients. *Radiol* 1997 ; 202 : 195-203.
32. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC et al. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation : radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000 ; 88 : 2452-2463.
33. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 1996 ; 167 : 759-768.
34. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Hepatocellular carcinoma : radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiol* 2000 ; 214 : 761-768.
35. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000 : 232 : 381-391.
36. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Osti V, Cova L. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 2001 ; 13 : 149-158.
37. Dodd et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors : Postablation Syndrome. *AJR* 2005 ; 185 : 51-57.
38. Choi D, Lim HK, Kim MJ et al. Liver Abscess After Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinomas : Frequency and Risk Factors. *AJR* 2005 ; 184 : 1860-1867.

39. Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors : indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 : 593-600.
40. Wah TH, Arellano RS, Gervais DA et al. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome : prospective survey. *Radiol* 2005 ; 237 : 1097-1102.
41. Feldmann HJ, Molls M, Vaupel P. Blood flow and oxygenation status of human tumors. Clinical investigation. *Strahlenther Onkol* 1999 ; 175 : 1-9.
42. Cozzi PJ, Stewart GJ, Morris DL. Thrombocytopenia after cryotherapy for colorectal metastases : correlates with hepatocellular injury. *World J Surg* 1994 ; 18 : 774-776.
43. Pearson AS, Izzo F, Fleming RYD et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999 ; 178 : 592-599.
44. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992 ; 69 : 925-929.
45. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Small hepatocellular carcinoma : treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiol* 1999 ; 210 : 655-661.
46. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Hepatocellular carcinoma : radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiol* 2000 ; 214 : 761-768.
47. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for solitary metastatic liver tumors from colorectal cancer : a pilot clinical study. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 322-327.
48. Vogl TJ, Mack MG, Roggan A et al. Internally cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of liver lesions : initial clinical results. *Radiol* 1998 ; 209 : 381-385.
49. Goldberg SN, Hahn PF, Schima W, Gazelle GS, Solbiati L. Percutaneous radiofrequency tissue ablation in the liver : Increased coagulation necrosis with portal venous occlusion. *Radiol* 1996 ; 201 : P250.

NOUTĂŢI

HORMONUL DE CREŞTERE LA COPIII CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ ŞI ÎN PROGRAM DE DIALIZĂ

Un grup de medici din Arabia Saudită şi Anglia au studiat un lot de copiii care au fost trataţi cu hormon de creştere uman recombinant (rhGH) pentru o perioada mai lungă de un an (media de 3,7±2,5 ani) până la peste 11 ani. Lotul a inclus 32 copii din care 21 copii au fost trataţi conservator, având GRF 24±12 mL $\text{min}^{-1}/1.73\ \text{m}^2$ la începerea tratamentului cu rhGH. Scorul de deviaţie standard al înălţimii s-a îmbunătăţit de la -2,5±1,4 la -2,1±0,7 după un an (P=0,3), -2,0±0,7 la 2 ani (P=0,01) şi -1,6±0,6 la 3 ani (P=0,001). După acest interval, nu s-a mai înregistrat o îmbunătăţire. Unsprezece copii au fost în program de dializă (6 pe hemodializă -HD- şi 5 pe dializă peritoneală -DP). Scorul deviaţiei standard al înălţimii s-a îmbunătăţit de la -2,7±0,5 la -2,3±0,5 după un an (P=0,02). după acest interval nu s-a mai remarcat nici o îmbunătăţire a creşterii.RhGH a fost oprit datorită efectuării transplantului renal la 29 copii la vârsta medie de 12,1±4.0 ani. Scorul deviaţiei standard pentru înălţime a fost -1,8±0,8 la momentul transplantului şi nu s-a modificat nici în următorii 5 ani de urmărire. În concluzie, la copii cu insuficienţă renală cronică îngrijiţi conservator, tratamentul cu rhGH determină o îmbunătăţire a creşterii în primii trei ani de tratament şi pentru un an la copii dializaţi. Întreruperea tratamentului cu rhGH după transplant nu modifică semnificativ rata de creştere staturală (Kari JA, Rees L. Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis. *Ped Nephrol* 2005 ; 20 (5) : 618-621).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

COMPLICAŢII EXTRAHEPATICE SUBEVALUATE ÎN COLESTAZĂ

Cristina Cijevschi Prelipcean[1], Cătălina Mihai[1], P. Gogălniceanu[2], V.L. Drug[1], N. Chirilă[1]
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
2 University College of London

UNDEREVALUATED EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHOLESTASIS (Abstract): Biliary stasis can occur in many different diseases. Pruritus, metabolic bone disease, deficiencies of fat-soluble vitamins, steatorrhea, hyperlipidemia and fatigue represent the major extra-hepatic manifestations of cholestatic liver disease that considerably affect the patient's quality of life. The present article reviews pathogenetic and clinical aspects of and current therapeutic approaches to extra-hepatic manifestations of cholestatic liver disease. **Key words**: CHOLESTASIS, PRURITUS, OSTEOPOROSIS

Colestaza cronică intrahepatică nu este o boală, ci o manifestare care se regăseşte în numeroase afecţiuni hepatice: ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă primitivă, colestază drog indusă, ductopenie biliară idiopatică la adult, colestază de sarcină, fibroză chistică, sarcoidoză, hepatite granulomatoase, colestază asociată HIV.

Complicaţiile colestazei cronice pot fi sistematizate în complicaţii *hepatice* (hipertensiune portală, ascită, encefalopatie, insuficienţă hepatică) şi complicaţii *extrahepatice*: *frecvente* (pruritul, malabsorbţia vitaminelor liposolubile, steatoreea, hiperlipemia, osteodistrofia, oboseala) şi *rare* (ulcerul peptic, hiperpigmentarea). În general complicaţiile extrahepatice ale colestazei sunt subevaluate. Diagnosticul precoce, tratamentul profilactic şi curativ, duce la ameliorarea calităţii vieţii, şi aşa precară la pacienţii cu boli hepatice cronice colestatice.

PRURITUL

Pruritul rămâne cea mai frecventă manifestare clinică din colestază. Cauzele şi mecanismele de producere rămân şi în prezent o enigmă. S-a demonstrat că intensitatea pruritului nu se corelează cu concentraţia serică sau tisulară de săruri biliare (1). Cu toate acestea, pruritul din afecţiunile hepatice evoluează cu nivel crescut de săruri biliare, iar metodele terapeutice care scad concentraţia sărurilor biliare diminuă şi intensitatea pruritului.

Pentru pacientul cu colestază pruritul poate fi o problemă minoră sau, din contra, una extrem de serioasă, care îi afectează calitatea vieţii, determinând deficit de atenţie, dificultăţi de socializare, imposibilitatea somnului, scăderea performanţelor intelectuale, până la suicid. Leziunile de grataj pot duce la eczeme, mutilări ale pielii, suprainfecţii bacteriene.

Etiologia pruritului fiind necunoscută nu există terapie etiopatogenică. Cu toate acestea mai multe clase de medicamente siau dovedit eficienţa terapeutică.

1. Medicamente care leagă şi cresc excreţia fecală a substanţelor potenţial pruritogene

Colestiramina şi *colestipolul*

Colestiramina a fost primul medicament descris şi folosit în tratamentul eficient al pruritului. Atât colestiramina cât şi colestipolul sunt răşini schimbătoare de anioni care leagă substanţele pruritogene şi determină creşterea excreţiei lor fecale. Acţionează prin legarea sărurilor biliare în lumenul intestinal, întrerupând astfel circulaţia enterohepatică şi determinând în mod compensator creşterea sintezei de săruri biliare din colesterol la nivel hepatocitar. În 90% din cazuri pruritul dispare după 2-4 zile de tratament. Dozele recomandate sunt de 8-24 g/zi pentru colestiramină şi 5-30 g/zi pentru colestipol. Se administrează înainte şi după masă pentru a permite maxima legătură a acizilor biliari prin golirea vezicului biliare (2).

Efectele secundare sunt reprezentate de gust metalic, balonare, constipaţie, acidoză hipercloremică, agravarea malabsorbţiei lipidice şi a vitaminelor liposolubile. Potenţial, orice medicament poate să se lege de aceste răşini schimbătoare de anioni (tiroxina, digoxinul, contraceptivele etc); de aceea acestea vor fi administrate cu câteva ore înainte sau după colestiramină.

2. Inductori enzimatici

Rifampicina poate fi utilizată la cei care nu tolerează colestiramina sau chiar de primă intenţie. Mecanismele de acţiune includ (3):

- competiţie cu acizii biliari la nivelul preluării hepatocitare scăzând atât concentraţia intracelulară de acizi biliari cât şi acţiunea lor detergentă asupra membranei;
- efect inductor pe enzimele microsomale facilitând excreţia pe cale urinară;
- modifică flora intestinală şi în consecinţă perturbă metabolismul sărurilor biliare şi a substanţelor pruritogene.

Pruritul diminuă la majoritatea pacienţilor în mai puţin de o săptămână de la instituirea terapiei. Dozele administrate sunt de 10 mg/kg corp/zi şi pot ajunge până la 600 mg/zi.

Efectele secundare cuprind: hepatită acută medicamentoasă, anemie hemolitică, insuficienţă renală, trombocitopenie.

3. Terapia cu substanţe care interferă neurotransmiterea opioidergică

Creşterea neurotransmisiei mediată prin agonişti endogeni opioizi pare a fi responsabilă de apariţia pruritului. Medicamentele care blochează efectul biologic al agoniştilor opiacei la nivelul sistemului nervos central ameliorează pruritul în 50-60% din cazuri (4, 5,6). Se pot administra:

Naloxan: i.v. 2-3 x 0,4 mg/zi

Naltrexone: oral 50 mg/zi

Nalmefen: 2 mg x 2/zi, cu creştere progresivă

Antagonişti ai receptorilor 5HT3 (Odansetron): 4-8 mg x 3/zi oral (acţiunea sa se bazează pe conexiunile neurale serotoninergice-enkefalinergice).

4. Hemoperfuzia şi plasmafereza

Se efectuează iniţial de 3 ori pe săptămână şi gradual se ajunge la o dată la 2 săptămâni şi acţionează probabil prin îndepărtarea substanţelor pruritogene neidentificate din plasmă.

5. Transplantul hepatic

Este indicat în cazurile de colestază intrahepatică refractară la tratament (7).

Tratamente cu eficacitate redusă în combaterea pruritului (2,8)

Steroizii androgeni (norbetalonul, metiltestosteronul) pot fi folosiţi pe perioade scurte de timp, datorită efectelor secundare importante (accentuează colestaza, virilizare, tulburări de creştere, factori favorizanţi în apariţia hepatocarcinomului). Acţionează cu mare probabilitate la nivel hepatocitar.

Dexametazona poate fi folosită în doze mari (12 mg/zi), 7 zile, în colestaza din sarcină.

Antihistaminicele sunt puţin eficiente (pruritul nu pare a fi asociat cu eliberarea de histamină). Ca şi *fenobarbitalul* au efect sedativ şi combat insomnia asociată pruritului.

Fototerapia. Expunerea la ultraviolete ameliorează pruritul din colestază. Pornind de la această constatare se recomandă expunerea progresivă la ultraviolete, care diminuă intensitatea pruritului dar, în timp, poate creşte riscul cancerului de piele.

MALABSORBŢIA VITAMINELOR LIPOSOLUBILE (A, D, E, K)

Vitamina A

Vitamina A se găseşte în numeroase produse vegetale şi animale (ouă, lapte, unt, ulei, peşte şi anumite plante care conţin caroten). În intestin α carotenul este scindat în 2 molecule de vitamină A care sunt absorbite de mucoasa intestinală, reesterificate şi, prin sistemul limfatic, ajung în ficat. Adultul sănătos stochează în ficat 500.000 U de vitamina A sub formă esterificată de retinol (9). Acesta, cu ajutorul unei proteine transportoare şi a unei enzime care conţine zinc, poate fi folosit pentru vederea nocturnă. Rezerva hepatică de retinol este suficientă pentru 12 luni. Deficitul simptomatic de vitamina A este neobişnuit la adultul cu colestază.

Evaluarea statusului vitaminei A în colestază este dificilă şi necesită determinarea retinolului seric, a nivelului retinol seric / retinol binding protein, precum şi teste oftalmologice de adaptare la întuneric.

Deficitul asimptomatic de vitamina A se corectează prin administrarea de 15.000 U/zi, apoi 45.000 U x 2 / săptămână. În deficitul simptomatic se administrează retinyl-palmitat 100.000 U i.m. la 2 luni timp de 6 luni, urmat apoi de vitamina A oral 45-50.000 U x 2 pe săptămână. Vitamina E îmbunătăţeşte absorbţia intestinală a altor vitamine liposolubile şi se recomandă ca adjuvant în deficitul de vitamina A (10).

Vitamina D

Vitamina D are nevoie de acizi biliari pentru a fi absorbită în intestin. Mai mult, vitamina D este transportată în sânge legată de o proteină sintetizată în ficat, iar pacienţii cu boală hepatică şi stază biliară nu produc cantitatea necesară de proteină de transport.

Statusul vitaminei D este evaluat prin măsurarea serică a nivelului 25OH vitamina D (normal 35-55 μg/ml). Manifestarea clinică a deficitului de vitamină D este osteomalacia. Tratamentul constă în: expunere la soare, exerciţiu fizic, administrarea i.m. a 100.000 U vitamina D_2 sau D_3 lunar sau p.o. 50-100 μg 25OH vitamină D zilnic. Nu se administrează vitamina D fără monitorizare (11).

Vitamina E

Pentru a evalua statusul vitaminei E în colestază trebuie determinată concentraţia serică de vitamină E (N=5-20 μg/ml). În hiperlipemie, vitamina E este legată de lipoproteine; de aceea fracţia vitamină E / nivel total al lipidelor (la adult normal 0,8 tocoferol / g lipide totale) reflectă mai bine statusul vitaminei E (10).

Depozitele de vitamină E asigură necesarul organismului pentru 1-2 ani, iar modificările degenerative în sistemul nervos motor apar după 5-10 ani de carenţă. Dacă la copilul cu afecţiune colestatică degenerarea musculară progresivă este frecventă, la adult neuropatia este neobişnuită. Tulburările neurologice afectează în principal cordoanele posterioare şi se caracterizează prin areflexie sau pierderea propriocepţiei şi ataxie.

Corectarea deficitului de vitamină E la copil se face cu α tocoferol, α tocoferol acetat sau α tocoferol succinat în doze de 10-25 UI/kg/zi care se cresc progresiv la 100-200 UI/kg/zi pentru a obţine un raport normal vit E/lipide totale. Adultul trebuie monitorizat pentru semnele neurologice. În colestaza moderată se administrează parenteral vitamina E 200 mg i.m. x 2 ori pe lună sau oral 400 mg/zi. Terapia se continuă cât durează colestaza, iar scopul este de a menţine raportul vit E / lipide totale > 0,8.

Vitamina K

Deficitul de vitamina K apare în colestazele severe şi determină alterarea coagulării: sângerări spontane, hemoragii severe la traumatisme minime etc. Ficatul foloseşte vitamina K în producerea factorilor coagulării: II, V, VII, VIII, X, XI, XII şi XIII. Statusul vitaminei K se apreciază prin determinarea timpului de protrombină, a concentraţiei serice de vitamină K, a factorilor coagulării: II, VII, IX, X.

Deficitul de vitamină K poate fi corectat prin administrarea orală de vitamină K solubilă (2,5-5 mg x 2 / săptămână) care poate creşte până la 5 mg zilnic până la corectarea timpului de protrombină. Cei cu sângerări severe vor fi trataţi prin administrare i.v. , i.m. sau s.c. de vitamină K în doze de10 mg/zi 2-3 zile, apoi 10 mg i.m. lunar (8, 10).

Manifestările clinice ale deficitelor vitaminelor liposolubile apar numai în boala colestatică avansată. Gradul deficitului este proporţional cu severitatea şi evoluţia bolii.

Deficitul vitaminic trebuie testat de 2 ori pe an.

Suplimentele vitaminice se administrează indefinit, numai în cazurile simptomatice sau dacă măsurătorile sanguine arată deficienţe vitaminice.

STEATOREEA

Sărurile biliare sunt necesare în lumenul intestinal pentru absorbţia lipidelor şi a vitaminelor liposolubile. Steatoreea este manifestare obişnuită în afecţiunile colestatice severe cu evoluţie îndelungată. Apare ca urmare a alterării absorbţiei, solubilizării şi lipolizei trigliceridelor în lumenul intestinal, la care (mai ales în ciroza biliară primitivă) se poate asocia insuficienţa pancreasului exocrin, boala celiacă, sindromul sicca (12). Măsurile terapeutice includ:

- reducerea ingestiei de grăsimi: (30) - 40 - 50 g/zi;
- administrarea de trigliceride cu lanţ mediu (acestea nu necesită săruri biliare pentru absorbţie);
- scăderea dozei de colestiramină;
- enzime pancreatice;
- dietă gluten free dacă coexistă boala celiacă.

HIPERCOLESTEROLEMIA ŞI HIPERLIPEMIA

Sunt manifestări frecvente ale colestazei (de exemplu în ciroza biliară primitivă apar în 80% din cazuri). Colesterolul şi fosfolipidele sunt substanţe excretate prin bilă. În colestaza cronică aceşti compuşi: colesterolul neesterificat şi o lipoproteină anormală (formată din 25% colesterol - 60% fosfolipide) cunoscută sub numele de lipoproteina X cresc în sânge. Hiperlipemia cronică favorizează depunerea de colesterol în ţesuturile moi determinând apariţia xantoamelor şi xantelasmelor. Depozitarea în nervii periferici poate determina dureri în cadrul neuropatiei. Dislipoproteinemia din colestază nu predispune la formarea plăcii de aterom sau la cardiopatie ischemică (o posibilă explicaţie ar fi dată de nivelul ridicat de lipoproteină X care inhibă intrarea în celulă a LDL-colesterolului). Măsurile terapeutice includ:

- Colestiramina ar putea acţiona prin scăderea colesterolului dar eficienţa în aceste situaţii (inhibiţia sintezei) trebuie dovedită;
- Acidul urso-deoxi-colic (AUDC) are efect de scădere a colesterolului prin ameliorarea colestazei, modificarea metabolismului colesterolului sau prin ambele mecanisme (13,14);
- Plasmafereză în caz de neuropatie;
- Cura chirurgicală a xantoamelor, xantelasmei, atunci când determină fenomene de compresiune.

AFECTAREA OSOASĂ

Afectarea osoasă în colestază este frecventă (de exemplu 1/3 din cirozele biliare primitive au osteoporoză) (15). Osteodistrofia din colestază este consecinţa în prin-

TABELUL I

Recomandări de tratament în osteoporoză

Balanță nutrițională cu monitorizare prin dietă a calciului şi vitaminei D, cu suplimentarea acestora dacă este cazul	
Activitate fizică	
Vit D3 calciu	500-5000 U/zi per os sau asociat cu 1.000.000 U lunar i.m. 1-1,5 g/zi
ANTIRESORBTIVE	
a) estrogeni (modern pach estrogeni)	0,6 mg/zi (efect secundar – colestază)
b) bifosfonați (compuşi sintetici bine tolerați)	ALENDRONAT 10 mg/zi - esofagită ETIDRONATE 1 x400 mg/ 2 săpt
c) calcitonina	
STIMULEAZĂ FORMARE OS	
florura de sodiu	

cipal a osteoporozei şi mai puţin a osteomalaciei.

Osteomalacia reprezintă un defect de mineralizare a osului, ca urmare a carenţei vitaminei D. În colestază carenţa vitaminei D este consecinţa alterării homeostaziei vitamină D/ metabolism fosfo-calcic, datorat în principal dietelor restrictive şi unei absorbţii intestinale neadecvate. Prevenirea osteomalaciei se face cu o combinaţie de calciu 1-1,5 g/zi şi vitamină D: i.m. lunar 100.000 U sau p.o. zilnic 400-4000 U. Tratamentul curativ se efectuează cu calciu 1-1,5 g/zi şi vitamina D: D2 2000-4000 U zilnic sau D2 150.000 U i.m. săptămânal sau 25OHD3 1000-4000 U zilnic timp de 3-6 luni (15).

Osteoporoza reprezintă reducerea volumului osos ca urmare a rarefierii osoase cu alterarea microarhitecturii şi creşterea riscului de fracturi spontane. Cu cât colestaza evoluează de mai multă vreme cu atât riscul de osteoporoză este mai mare.

Cea mai acceptată metodă de apreciere a osteoporozei, rapidă, precisă, reproductibilă şi minim invazivă este măsurarea densităţii osoase prin absorbţie bifotonică a razelor X (DXA) la nivelul coloanei vertebrale (L2-L4) sau a extremităţii superiore a femurului. Rezultatele sunt exprimate prin scorul Z (număr de deviaţii standard raportate la valoarea normală la un subiect de aceeaşi vârstă şi sex) sau scorul T (derivaţii standard raportate la o valoare absolută caracteristică unui subiect tânăr). În funcţie de scorul T, OMS clasifică densitatea osoasă în 4 stadii (16):

- Densitate osoasă normală - scor T < -1 derivaţii standard
- Osteopenie - scor T între -1 şi -2,5 derivaţii standard
- Osteoporoză - scor T < -2,5 derivaţii standard
- Osteoporoză severă - scor T < -2,5 derivaţii standard şi cel puţin o fractură osteoporotică

Nici o terapie nu s-a dovedit satisfăcătoare în tratamentul osteopatiei din colestaza cronică. Posibilităţile terapeutice sunt reprezentate în tabelul I (17,18,19,20).

OBOSEALA

Este un simptom obişnuit în colestaza cronică. Are origine centrală (la fel ca pruritul) şi este legată de o neurotransmisie defectuoasă: eliberare aberantă de CRH (corticotrophin releasing hormon) (21,22). Se poate asocia cu alte alterări neuropsihiatrice (depresie, sindroame obsesive etc.). Nu are terapie specifică; somnul, evitarea stressului şi, la anumiţi pacienţi, antidepresivele şi antioxidantele pot avea efect benefic (23).

BIBLIOGRAFIE

1. Jones EA, Bergasa NV. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 623-631.
2. Franco J. Pruritus. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999; 2: 451-456.
3. Podesta A, Lopez P, Terg R et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampicin. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 216-220.
4. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Wells MC, Jones EA. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: A controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 431-434.
5. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterol* 1997; 113: 1264-1269.
6. Schworer H, Ramadori G. Treatment of pruritus: A new indication for serotonin type 3 receptor antagonists. *Clin Investig* 1993; 71: 659-662.
7. Strasser S, Sheil AG, Gallagher ND, Waugh R, McCaughan GW. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis versus primary biliary cirrhosis: A comparison of complications and outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 238-243.
8. Heathcote EJ. Evidence-based therapy of primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 607-615.
9. Broomé U, Bergquist A. Management for primary sclerosing cholangitis in adults. *J Hepatol* 2000; 32: 21-22.
10. Heathcote J. Update on primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 43-48.
11. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Hegarty JE. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 295-300.
12. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: A study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42: 120-122.
13. Beuers U, Boyer JL, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: Potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatol* 1998; 28: 1449-1453.
14. Trauner M, Graziadei IW. Review article: Mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 979-996.
15. Isaia G, Di Stefano M, Roggia C, Ardissone P, Rosina F. Bone disorders in cholestatic liver diseases. *Forum* (Genova) 1998; 8: 28-38.
16. Pereira SP, Bray GP, Pitt PI, Li F, Moniz C, Williams R. Non-invasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 323-328.
17. Vleggaar FP, van Buuren HR, Wolfhagen FH, Schalm SW, Pols HA. Prevention and treatment of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 617-621.
18. Camisasca M, Crosignani A, Battezzati PM et al. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatol* 1994; 20: 633-637.
19. Sambrook PN, Eisman JA. Osteoporosis prevention and treatment. *Med J Aust* 2000; 172: 226-229.
20. Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: A randomized trial. *J Hepatol* 2000; 33: 878-882.
21. Jones EA. Fatigue associated with chronic liver disease: A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Hepatol* 1995; 22: 1606-1608.
22. Swain MG, Maric M. Improvement in cholestasis-associated fatigue with a serotonin receptor agonist using a novel rat model of fatigue assessment. *Hepatol* 1997; 25: 291-294.
23. Watson JP, Jones DE, James OF, Cann PA, Bramble MG. Case report: Oral antioxidant therapy for the treatment of primary biliary cirrhosis: A pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1034-1040.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

IMPLICAŢIILE ALIMENTAŢIEI ÎN OBEZITATEA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI

Dana-Teodora Anton, D. Moraru
Universitatea de Medicină şi Farmacie"Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Pediatrie

THE IMPLICATIONS OF NUTRITION IN THE OBESITY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS (Abstract): Obesity is currently the most prevalent nutritional disease of children and adolescents and a common health problem. Besides the bio-ecologic and socio-economic factors (genetical, professional, cultural, educational), the exogenous factors (nutritional) have a pro-obesity action by increasing the caloric intake determining energy imbalance. The authors present the role of nutrition in the occurrence of obesity in children and adolescents and its role in the treatment of the disease. **Key words**: NUTRITION, OBESITY, CHILDREN, ADOLESCENTS

Interrelaţia dintre alimentaţie şi sănătate este una dintre cele mai vechi preocupări din istoria medicinii umane. În urmă cu 2500 ani, când prin termenul "Diaita" Hipocrat înţelegea modul de viaţă al omului în totalitatea sa, alimentaţia rămânea şi atunci factorul cel mai important în menţinerea sănătăţii (1). În întreaga lume, prevalenţa obezităţii la copii este în creştere, iar copilăria este o perioadă cu risc crescut pentru dezvoltarea obezităţii şi apariţia unor complicaţii.

Apariţia obezităţii este influenţată de unii factori favorizanţi care acţionează intrauterin, perinatal sau în timpul copilăriei. Printre factorii perinatali care favorizează debutul obezităţii la copil se numără şi aportul caloric matern care influenţează talia şi greutatea fătului, dar şi viitoarea compoziţie corporală a copilului (2). Supraalimentaţia gravidei, în special în ultimul trimestru de sarcină, produce hiperplazia insulelor β pancreatice ale fătului la care, post-partum sau mai târziu, apare hiperinsulinismul (1). Unele studii (2,3,4) au relevat o prevalenţă a obezităţii de 4,5% la cei care au primit alimentaţia artificială de la naştere comparativ cu numai 2,8% la copiii care au fost alimentaţi natural în primele luni de viaţă.

Factorii genetici au fost incriminaţi în etiologia obezităţii datorită caracterului familial al multora dintre cazurile de obezitate. Factorii nutriţionali au o mai mare pondere în cazul existenţei şi a predispoziţiei genetice.

Etiologia obezităţii este legată de modificarea balanţei energetice. Analiza componentelor balanţei energetice a evidenţiat că aportul caloric excesiv al dietei, în mod prelungit, este cauza cea mai probabilă a obezităţii la copil şi adolescent (5).

În caz de aport alimentar excesiv:

-lipoliza este inhibată, o cantitate mai mică de acizi graşi liberi părăsind adipocitul;

-lipogeneza din glucide este accentuată, o mare parte din glucoză fiind transformată în acizi graşi liberi care vor fi stocaţi sub forma trigliceridelor de rezervă (6).

Ingestia calorică alimentară excedentară şi în 1-2 mese/zi este mai obezogenă dacât acelaşi consum caloric ingerat în 4-5 mese/zi.

Alături de creşterea aportului alimentar prin obiceiuri alimentare neraţionale, reducerea cheltuielilor energetice joacă un rol la fel de important (2). De asemenea, proporţia de macroelemente din alimentaţie are efecte asupra balanţei energetice (7).

ROLUL ALIMENTAŢIEI ÎN APARIŢIA OBEZITĂŢII LA COPIL ŞI ADOLESCENT

Glucidele şi obezitatea

Glucidele pot contribui la creşterea ponderală în următoarele cazuri:

-aport care depăşeşte cheltuielile şi antrenează stocaj de lipide;

-prezenţa în alimente care conţin şi lipide şi care sunt consumate în exces;

-absorbţia lor ca băuturi îndulcite, consumate la distanţă de masă mai mare de o oră când organismul nu le contabilizează ca raţie energetică şi nu realizează adaptarea asupra prizelor alimentare care urmează;

-dacă au un index glicemic ridicat şi putere insulino-secretorie importantă; aceste alimente alterează funcţiile hormonale şi metabolice şi scad saţietatea, conducând la supraalimentaţie. De asemenea, cresc riscul de diabet şi boli cardiace.

Unii autori se întreabă dacă ingestia de glucide are efecte protectoare asupra obezităţii. Nici un studiu prospectiv nu a demonstrat că la un nivel caloric egal, o alimentaţie bogată în glucide şi săracă în lipide ar putea avea efecte protectoare asupra obezităţii, faţă de o alimentaţie bogată în lipide şi săracă în glucide, la subiecţi care desfăşoară aceeaşi activitate fizică şi care au acelaşi mod de viaţă (7).

Lipidele şi obezitatea

Rolul lipidelor în geneza obezităţii este fundamental pentru că:

-reprezintă forma de stocare energetică cea mai economicoasă deoarece au densitatea calorică cea mai mare (9 kcal/g);

-reglarea post-prandială a prizei energetice este mai puţin precisă după un prânz gras;

-induc mai puţină saţietate şi o termogeneză post-alimentară mai mică decât glucidele.

Natura lipidelor joacă un rol esenţial: o alimentaţie bogată în acizi graşi saturaţi favorizează creşterea ponderală şi dezvoltarea obezităţii (7).

Proteinele şi obezitatea

Aportul de proteine nu pare să joace un rol important în geneza obezităţii. Aceasta contribuie la dezvoltarea ţesutului adipos doar în decursul primului an de viaţă. O ipoteză ar fi că aportul proteic crescut ar determina mărirea producţiei de factori de creştere ce poate determina hiperplazia ţesutului adipos (7). Dacă sunt asociate cu lipidele, atunci efectul lor se modifică. Raportul dintre aminoacizi şi glucoză în dietă mediază eliberarea insulinei sau glucagonului de către pancreas. Astfel, dacă acest aport este scăzut, atunci se eliberează mai multă insulină care conduce la conservarea energiei (8).

ROLUL ALIMENTAŢIEI ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂŢII LA COPIL ŞI ADOLESCENT

Tratamentul dietetic rămâne mijlocul terapeutic de bază în obezitate. Scopul strategiei terapeutice este modificarea comportamentului alimentar astfel încât balanţa energetică a obezului să fie negativă pe parcursul celor 24 ore. Aceasta înseamnă să consume mai multe calorii decât ingeră, lucru care poate fi obţinut prin:

-scăderea aportului alimentar şi menţinerea constantă a activităţii fizice;

-menţinerea aportului alimentar constant şi creşterea activităţii fizice;

-scăderea aportului alimentar şi creşterea activităţii fizice simultan (8).

Regimul de slăbire în perioada de creştere şi dezvoltare trebuie să asigure desfăşurarea normală a acestora, motiv pentru care nu pot fi depăşite anumite valori minime ale aportului caloric şi proteic al dietei :

-110 calorii/kgc/zi la sugarul sub 6 luni şi 90 calorii/kgc/zi la sugarul între 6-12 luni ;

-60 calorii/kgc/zi din greutatea ideală pentru vârstă la copilul preşcolar şi şcolar sub12 ani ;

-la prepuberi se indică o reducere treptată a aportului caloric cu 5-6%, iar la puberi cu 7-8% ;

-850 calorii/zi la adolescent în perioada de slăbire şi 1000 calorii/zi după perioada iniţială de minimum o lună (2,6).

La cei mai mulţi copiii obezi se obţin rezultate favorabile prin scăderea aportului caloric anterior cu 30%. Restricţii mai severe se impun în cazul existenţei unor complicaţii ameninţătoare de viaţă : hipoventilaţie alveolară, apnee în somn, HTA importantă.

Se recomandă ca dieta să aibă următorul conţinut în principii nutritive : 20% proteine, 40% glucide, 40% lipide.

Este indicat ca aportul glucidic să fie reprezentat de hidrocarbonate complexe (glucidele simple stimulează intens secreţia de insulină, conducând la hipoglicemie care la rândul său activează centrul foamei). Proteinele trebuie să aibă o dublă provenienţă : animală şi vegetală, la un raport 1 : 1. Din rata calorică admisă, 12-14% vor reprezenta acizii graşi mononesaturaţi, 6-8% acizii graşi polinesaturaţi şi maximum 10% acizii graşi saturaţi. În prezent, se tinde spre înlocuirea preparatelor cu conţinut crescut în lipide cu preparate pe bază de substituenţi lipidici tip olestra. Se indică consumul de fibre alimentare complexe naturale (legume, fructe, cereale, pâine integrală). Aportul de minerale trebuie să fie corespunzător necesităţilor impuse de vârstă, cu o restricţie moderată de sare.

Este necesar nu doar să asigurăm necesarul caloric dintr-o proporţie corespunzătoare a principiilor alimentare, ci să şi fragmentăm aportul alimentar în mai multe mese, după principiul „mănâncă puţin şi des" (7).

Se recomandă 5-6 mese/zi, cu următoarea repartiţie a caloriilor : 20% la micul dejun, 30% la prânz, 20% la cină şi câte 15% la 2 gustări în varianta cu 5 mese/zi sau câte 10% la 3 gustări în varianta cu 6 mese/zi.

Programul de slăbire este eficient dacă determină o scădere ponderală lentă şi progresivă. Dieta este adecvată în cazul inducerii unei scăderi ponderale de 0,5-2 kg/săptămână. O scădere ponderală cu 5-10% din greutatea iniţială duce la o îmbunătăţire a calităţii vieţii, prin reducerea comorbidităţilor asociate obezităţii. O reducere cu 10% duce la îmbunătăţirea controlului glicemic, la scăderea tensiunii arteriale şi a colesterolului.

Tipul dietei de depinde de vârsta copilului şi gradul obezităţii.

În perioada de slăbire se recomandă următoarele tipuri de diete :

•dietele cântărite şi măsurate :

-aport de sare normal ;

-preparare fără grăsimi ;

-asezonarea salatei cu oţet, lămâie, piper, ceapă, usturoi, muştar ;

-brânzeturi cu conţinut sub 50% lipide ;

-carnea (cântărită fără os) să fie fiartă sau friptă, iar legumele fierte în apă ;

-fructele nu se vor servi cu zahăr ;

-se mănâncă toate alimentele prescrise şi nu vor fi consumate altele în plus ;

-lichidele vor fi consumate obligatoriu în cantităţile prescrise ;

-intervalul dintre mese va fi de cel puţin 3-4 ore, iar între mese nu se vor consuma alimente (6).

•dieta pe „4 grupe de alimente" :

-alimente care trebuie consumate în fiecare zi : proteine, apă, vitamine ;

-alimente care pot fi consumate în orice cantitate (conţinut sub 5 g glucide/100 g) : varză, conopidă, vinete, ardei, dovlecei, ridichi, roşii, fasole verde, ceai, lămâie, bulion, muştar, îndulcitori artificiali ;

-alimente care trebuie consumate în cantităţi stricte sau cu moderaţie datorită conţinutului sub 15 g glucide/100 g : lapte, cereale, făinoase, sucuri de fructe şi legume ;

-alimente care trebuie evitate (conţinut bogat de glucide şi lipide) : banane, struguri, îngheţată, prăjituri, napolitane, dulciuri concentrate, carne de porc şi miel, fasole şi mazăre uscată, unt, margarină, măsline, gumă de mestecat, nuci, ouă (6).

•dieta hipocalorică a Asociaţiei Americane pentru Diabet (ADA) :

-reduce aportul caloric la 30-40% din aportul obişnuit, iar alimentele sunt împărţite în 6 categorii : lapte, vegetale, fructe, pâine şi amidon, carne, grăsimi ;

-se recomandă : 20% proteine, 30% grăsimi, 50% glucide ;

-deficitul caloric este realizat prin eliminarea alimentelor cu bogat conţinut caloric (unt, brânză, maioneză, sosuri, prăjeli, lapte integral) (9).

•dieta „trafic-light" :

-este o dietă hipocalorică, folosită în special la preşcolari şi preadolescenţi. Împarte alimentele în 5 grupe : fructe şi vegetale, cereale, lapte şi produse lactate, proteine concentrate, alte alimente. De asemenea, alimentele sunt divizate în 3 culori :

-verzi („go"= permise) : vegetale cu conţinut sub 20 calorii/porţie ;

-galbene („caution" = precauţie) : conţin 20 calorii/porţie medie ;

-roşii („stop" = interzise) : conţin peste 20 calorii/porţie. Un aliment devine „roşu" dacă se combină cu alte alimente „roşii" sau dacă se depăşesc 300 calorii/porţie (10).

Conţinutul caloric al acestei diete este, în general, între 900-1300 kcal/zi.

•dieta Blackburn şi Bistrian pentru adulţi, modificată de Merritt şi Suskind pentru copii : se recomandă pentru tratamentul obezităţii severe, necesitând spitalizarea bolnavului. De obicei, furnizează 600-800 kcal/zi, cu 1,5-2 g proteine/kg greutate ideală/zi. Se administrează timp de 12 săptămâni, apoi se recomandă o dietă de menţinere. Ca şi complicaţii posibile sunt citate : pierderile proteice, hipopotasemia, aportul inadecvat de calciu, colelitiaza, depleţia volumului intravascular cu hipotensiune ortostatică (11).

•dieta Atkins : este una dintre cele mai populare diete în SUA. Este relativ bogată în proteine şi scăzută în glucide, permiţând bolnavului să ingere mai multe calorii şi în acelaşi timp să slăbească.

După ajungerea la greutatea corespunzătoare, programul de slăbire trebuie să conţină şi strategia pe termen lung de menţinere a greutăţii atinse.

Principiile regimului dietetic de durată care să nu permită recâştigarea excesului ponderal sunt :

-administrarea de proteine la fiecare dintre mesele principale şi nu sub minimul fiziologic, care să permită creşterea normală ;

-consumul de fructe şi legume cu conţinut redus de glucide în orice cantitate ;

-consumul cu mare prudenţă al alimentelor concentrate caloric ;

-între mese nu se vor consuma suplimente calorice ;

-sporirea activităţii fizice ;

-cântărire zilnică ;

-combaterea imediată a oricărei tendinţe de îngrăşare (6,12).

Cunoaşterea pacientului prin evaluarea aportului (anchetă nutriţională) şi a pierderilor (ancheta nivelului de activitate fizică) permite particularizarea indicaţiilor şi creşterea şanselor de succes (7).

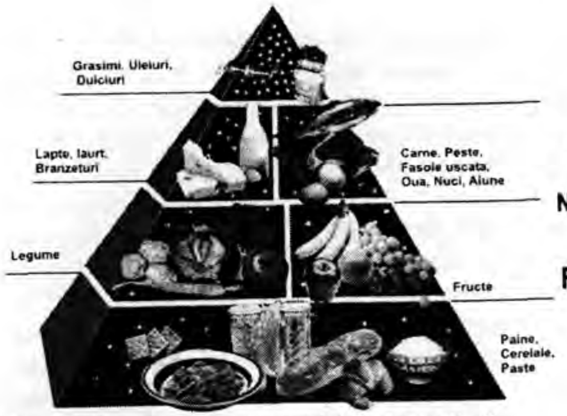

Grasimi. Uleiuri, Dulciuri
Lapte, Iaurt. Branzeturi
Carne. Peste, Fasole uscata, Oua, Nuci, Aiune
Legume
Fructe
Paine, Cerelale, Paste

Fig. 1. Piramida Departamentului de Agricultură al SUA

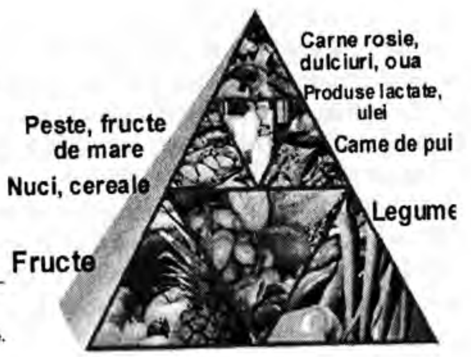


Fig. 2. Piramida Mediteraneană

În continuare, prezentăm recomandările alimentare zilnice conform Piramidei alimentelor:

-Piramida Departamentului de Agricultură al SUA (fig. 1) a fost introdusă în urmă cu 15 ani, iar conform acestei piramide sursa energetică principală este reprezentată de carbohidraţi (rafinaţi şi nerafinaţi) care sunt la baza piramidei. În jumătatea superioară a piramidei se află majoritatea proteinelor provenite din carne, legume şi produse lactate (13).

-Piramida Mediteraneană (fig. 2) se bazează pe dieta oamenilor care locuiesc în apropierea Mării Mediterane. Este una dintre dietele care au fost testate şi care s-a dovedit eficientă pentru prevenirea bolii coronariene. Este similară cu piramida anterioară în ceea ce priveşte carbohidraţii, dar se fac diferenţieri între tipurile acestora. La vârful piramidei se află carnea roşie şi dulciurile care trebuie consumate în cantităţi moderate (13).

-Piramida Alimentaţiei sănătoase descrisă de Willett (fig. 3) se bazează pe relaţia dietă-boală cardiacă. La bază se află cerealele, legumele şi alte vegetale uleioase; următoarele nivele sunt ocupate de sursele predominante de proteine (ouă, peşte, carne de pui), iar la vârf se află carnea roşie şi grăsimile saturate (unt). Această piramidă face distincţie între glucidele nerafinate şi cele rafinate (orez, pâine albă, cartofi, paste, dulciuri) care trebuie consumate în cantitate controlată. Este singura piramidă care recomandă multivitamine şi minerale (13).

-Piramida stilului de viaţă Atkins (fig. 4) se bazează pe dieta cu conţinut scăzut sau controlat de carbohidraţi. Diferă de celelalte piramide prin faptul că se poate creşte aportul unor alimente, în special al celor din vârf (cereale) cu condiţia creşterii activităţii fizice (13).

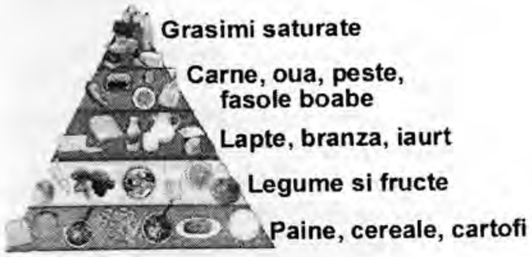


Fig. 3. Piramida Alimentaţiei sănătoase

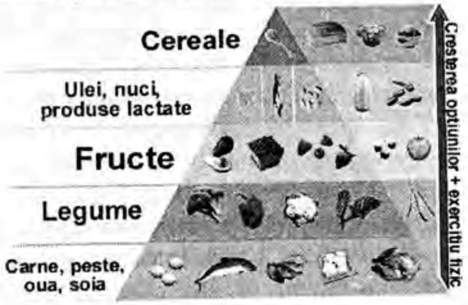

Cereale
Ulei, nuci, produse lactate
Fructe
Legume
Carne, peste, oua, soia
Cresterea optiunilor + exercitiu fizic

Fig. 4. Piramida stilului de viaţă Atkins

CONCLUZII

1. Copilăria este o perioadă critică pentru formarea obiceiurilor alimentare şi a stilului de viaţă, care poate avea implicaţii în apariţia complicaţiilor la adult.
2. Factorii alimentari joacă un rol important în producerea obezităţii.
3. Optimizarea stilului de viaţă este esenţială în reuşita programelor de scădere ponderală, iar primul pas care trebuie făcut este de a-l învăţa pe pacient ce înseamnă o alimentaţie sănătoasă.
4. Progranul de scădere ponderală trebuie condus de o echipă multidisciplinară care să cuprindă pediatru, dietetician, psiholog, kinetoterapeut.

BIBLIOGRAFIE

1. Mincu I, Hâncu N. Obezitatea. In: Păun R editor. *Tratat de Medicină Internă -Boli Metabolice şi de Nutriţie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1986, 742-746.
2. Popa I, Brega D, Alexa A, Drăgan M, Raica M. *Obezitatea copilului şi ţesutul adipos*. Timişoara: Ed. Mirton, 2001, 71.
3. Dewey KG. Is breast feeding protective against child obesity? *J Hum Lact* 2003; 19 (1):9-18.
4. Arenz S, Rücker R, Koletzko B, Von Kries R. Breast feeding and childhood obesity - a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 28 (10): 1247-1256.
5. Sun M, Schutz Y, Maffeis C. Substrate metabolism, nutrient balance and obesity development in children and adolescents: a target for intervention? *Obes Rev* 2004; 5 (4): 183-188.
6. Arion C, Dragomir D, Popescu V. *Obezitatea la sugar, copil şi adolescent*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1983, 13-22, 26-27.
7. Graur M. *Obezitatea*. Iaşi: Ed. Junimea, 2004, 16-46, 365-387.
8. Lockyear P. *The Biochemical Functions of Essential Macro and Micronutrients - A Physician Prime (Module III. Nutrition for Health Promotion and Disease Prevention)*. September 8 2004; www.medscape.com/viewprogram/3362.
9. Murphy JL. Topics in Obesity: A Canadian Perspective on the 63-rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association. *Medscape Diabetes& Endocrinology* July 17 2003; www.medscape.com/viewprogram/458596.
10. Gottesman MM. Healthy Eating and Activity Together (HEAT): Weapons Against Obesity. *J Pediatr Health Care* 2003; 17 (4): 210-215.
11. Barlow ES, Trowbridge FL, Klish WJ, Dietz HW. Treatment of child and adolescent obesity: reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietetians. *Pediatrics* 2002; 110 (1 Pt2): 229-235.
12. Drohan HS. Managing Early Childhood Obesity in the Primary Care Setting: A Behavior Modification Approach. *Pediatr Nurse* 2002; 28 (6): 599-610.
13. Westman E. *Obesity and the Pathophysiology of Storage Metabolism*. August 6 2003; www.medscape.com/viewprogram/3307.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CINCI ANI DE TRANSPLANT RENAL ÎN CENTRUL UNIVERSITAR IAŞI

C. Novac[1], A. Covic[2], Irina Buhăescu[2], G. Tinică[3], Cireşica Diaconescu[4], V. Diaconescu[3], P. Gusbeth[2], Irina Negru[1], L. Tudose[1], N. Suditu[1], Veronica Tănase[1], B. Alexandroaie[2], Maria Covic[2]
Spitalul "C.I. Parhon" Iaşi
1 Clinica de Urologie
2 Clinica de Nefrologie, Dializă şi Transplant Renal
4 Serviciul de Anestezie şi Terapie Intensivă
3 Centrul de Chirurgie Cardio-Vasculară Iaşi

FIVE YEARS OF RENAL TRANSPLANT IN IAŞI (Abstract): The activity of Renal Transplant Center Iaşi started in November 2000, when we realized the first renal transplant from a live donor. Since then, 46 renal transplants were successfully realized in our center, to patients aged between 13-47 years (medium age = 30±5), M/F=27/19, 25 (56.8%) of them selected from HD, 17 (39.9%) from CAPD and 4 (8.7%) pre-emptive. Medium age of donors was 49.1 years (30-64), M/F=29/17. The donors were, in 78.3% of cases, first-degree relatives (parents, siblings). In 10 cases (21.7%) the grafts were donated by "emotionally related"donors (in most cases, spouses). An urologist - cardiovascular surgeon team, performed the transplant operations. There were no important complications during operation. We had one major vascular complication (graft artery thrombosis) in a 13 years recipient, successfully resolved after trombecthomy and stenting. Immunosuppressive therapy associated induction with monoclonal antibodies antiTac, cyclosporine, MMF and prednisone. Eight patients from 46 (17.39%) presented acute rejection episodes and all responded at corticosteroids. Medium values of serum creatinine were: 1.54 mg% at 1 month, 1.42 mg% at 6 months, 1.44 mg% at 1 year, 1.21 mg% at 2 years, 1.38 mg% at 3 years, 1.4 mg% at 4 years and 1.2 at 5 years. The survival of patients and donors is 100% and the survival of renal graft - 97.1% (one case of chronic allograft nephropathy with lost of renal function). We also present the satisfactory evolution of the 51 renal transplanted patients addressed to our center from different other renal transplantation centers in Romania for management follow-up. **Key words**: RENAL TRANSPLANTATION, LIVING DONORS, COMPLICATIONS, IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

În ultimii 10 ani, în România s-a înregistrat o creştere semnificativă a prevalenţei şi incidenţei insuficienţei renale cronice terminale, care necesită initierea unei metode de supleere renale. După un studiu foarte recent, incidenţa şi prevalenţa cazurilor de IRCT au crescut între 1995 şi 2003 de 6 şi, respectiv, 5 ori (1). În aceşti ani, cea mai mare expansiune a avut-o dializa peritoneală, a cărei pondere în cadrul metodelor de supleere renală s-a majorat semnificativ (+600%), în timp de hemodializa a avut o creştere stabilă dar insuficientă (+33%) (1). Spre deosebire de alte ţări europene, în România ponderea transplantului renal în cadrul programelor de supleere renală este total nesemnificativă, în mare parte din cauza lipsei unui program naţional care să încurajeze transplantul renal de la cadavru.

În condiţiile în care discrepanţa dintre numărul tot mai mare de pacienţi şi disponibilităţile locale de hemodializă şi dializă peritoneală devenea tot mai mare, la Iaşi s-a decis începerea realizării transplantului renal de la donator viu, metodă valoroasă şi potenţial mai ieftină decât celelalte metode de supleere renală.

Activitatea Centrului de Transplant Renal din Iaşi a început în noiembrie 2000, când s-a realizat aici primul transplant renal de la donator viu. Acest debut a însemnat asumarea unei mari responsabilităţi, un mare curaj, dar a constituit, de asemenea, şi o urmare firească a potenţialului profesional şi a preocupărilor din acest domeniu (încă din mai 1999 la Clinica de Nefrologie a Spitalului "C.I. Parhon" sunt urmăriţi în regim ambulatoriu pacienţi transplantaţi renal în alte centre din ţară).

În acest raport vom descrie rezultatele Centrului de Transplant Renal din Iaşi, după 5 ani de activitate.

METODĂ

A fost realizată analiza retrospectivă a datelor demografice ale pacienţilor transplataţi, a problematicii intra- şi postoperatorii, a evoluţiei funcţiei renale şi a altor parametrii semnificativi ai evoluţiei posttransplant (tensiune arterială, dislipidemie, anemie, infecţii), a datelor privitoare la imunosupresie, a elementelor semnificative din punct de vedere al evoluţiei chirurgicale. Acest raport aduce şi informaţii relevante (obţinute tot retrospectiv) privind lotul pacienţilor transplantaţi în alte centre din ţară, dar aflaţi în urmărire clinică periodică la Iaşi (date demografice, evoluţia funcţiei renale, date despre imunosupresie).

REZULTATE

Date demografice

În intervalul noiembrie 2000 - decembrie 2005, la Iaşi s-au realizat 46 de transplante renale de la donator viu. Transplantaţii au fost pacienţi selectaţi, tineri, cu vârsta medie de 31,44 (13-47) de ani, M/F=27/19, 24 (52,17%) din mediul rural, restul fiind din mediul urban. Cei mai mulţi provin din judeţul Iaşi (41,37%), dar au fost transplantaţi pacienţi din toate judeţele Moldovei, precum şi 3 din Republica Moldova. În 3 cazuri, pacienţii au avut vârste sub 18 ani.

Metoda de supleere a funcţiei renale înaintea realizării transplantului a fost: hemodializa - 25 pacienţi (56,8%), dializa peritoneală - 17 pacienţi (39,9%). Durata medie a supleerii renale pre-transplant a fost de 25,3 luni. În cazul a 4 pacienţi (8,7%), transplantul renal a reprezentat metoda de supleere renală de primă intenţie, fiind vorba de aşa numitul transplant renal preemptiv. A fost vorba, în toate cele 4 cazuri, de pacienţi tineri, cu răspuns bun la terapia conservatoare a insuficienţei renale cronice, cu donator viu înrudit disponibil şi la care a fost posibilă investigarea completă a cuplului donator-primitor înainte ca instituirea unei metode dializă să devină absolut necesară.

Cauzele majore ale insuficientei renale

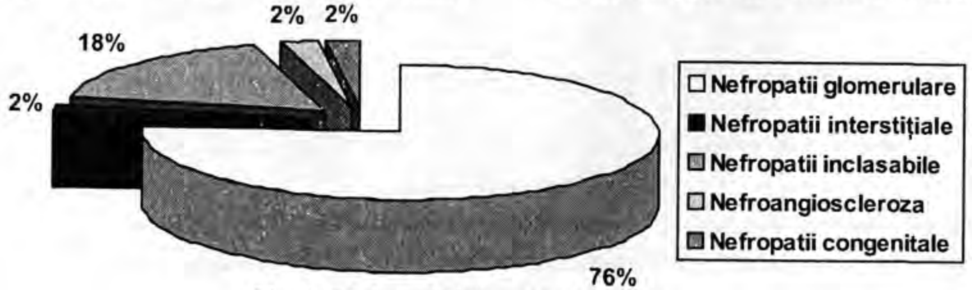


Fig. 1. Etiologia IRC la pacienţii transplantaţi

cronice terminale la pacienţii nostrii sunt redate in fig. 1.

Comorbidităţi pretransplant

Pacienţii transplantaţi renal în Centrul Iaşi nu au prezentat co-afectări organice importante. În lotul nostru nu au fost incluşi pacienţi diabetici sau cu patologie cardiacă importantă. Menţionăm, totuşi, procentul ridicat al hipertensiunii arteriale pretransplant (33 de cazuri - 71,7%) şi al hipertrofiei ventriculare stîngi (27 de cazuri - 58,7%) (fig. 2).

Din punct de vedere virusologic şapte pacienţii au prezentat infecţie cu virusuri hepatitice B sau C (N=2 pacienţi cu hepatită B, 4,3% ; N=5 pacienţi cu hepatită C, 10,9%). La toţi acesti pacienţi s-a practicat puncţia biopsie hepatică, decizia de transplant fiind luată după constatarea absenţei leziunilor hepatice semnificative (bridging fibrosis sau ciroză constituită). Până în prezent evoluţia post-transplant a celor 5 cazuri a fost excelentă, fără complicaţii din punctul de vedere al afecţiunii hepatice (nici un caz de activare a bolii hepatice).

Donatorii au avut vârsta medie de 49,1 ani (30-64), M/F=29/17. În 36 de cazuri (78,3%) rinichiul a provenit de la rude de gradul I, părinţi şi fraţi. Urmând tendinţele actuale ale multor centre de transplant din ţară şi din lume de a accepta rinichi de la donator viu neînrudit, a fost efectuat în 10 cazuri (21,7%), transplantul cu grefă renală provenită de la aşa-numiţii "donatori înrudiţi emoţional" (în majoritatea cazurilor soţ-soţie). Premizele acestei atitudini au fost deja demonstrate de o multitudine de studii care au arătat că, în condiţiile penuriei de organe, transplantul renal de la donator viu neîrudit are rezultate excelente (2,3). Medicamentele imunosupresive eficace disponibile astăzi, precum şi calitatea excelentă a rinichilor prelevaţi de la această categorie de donatori sunt doar două argumente care dictează ca principiul de "compatibilitate" să nu mai fie indispensabil.

Evoluţia post-operatorie a celor 46 de donatori a fost favorabilă, fără complicaţii majore.

Din punct de vedere chirurgical, intervenţiile au fost efectuate de o echipă mixtă (urologi şi chirurgi vasculari). Nu au existat complicaţii majore intra-operatorii. Timpul de ischemie caldă a fost excelent, de 20,5 minute (17-28 de minute). Timpul necesar ligaturii vasculare a grefonului a fost mai prelungit în 9 cazuri (6 cazuri de reconstrucţie a arterei grefei renale, 3 cazuri de endarteriectomie a arterei grefei renale). Dintre cele 3 cazuri de transplant renal efectuat la copii, în 2 cazuri anastomoza vasculară, deşi mai dificilă, a decurs fără incidente majore. Într-un singur caz, al unui copil primitor în vârstă de 13 ani, evoluţia post-operatorie imediată s-a complicat cu tromboza acută a anastomozei arteriale, suspicionată clinic şi confirmata prin ecografie Doppler şi arteriografie selectivă. Trombectomia efectuată în urgenţă, urmată de stenting, a fost salvatoare, cu recuperarea rapidă a funcţiei grefonului, fără sechele ischemice majore. În acest caz complex, de altfel şi singurul caz de *delayed graft function* din grupul pacienţilor noştri şi singura complicaţie vasculară notabilă, a fost necesară, temporar, recurgerea la hemodializă în post-transplant imediat (etiologia *delayed graft function* a fost mixtă: ischemică + toxicitate la substanţa de contrast iodată utilizată pentru arteriografie)

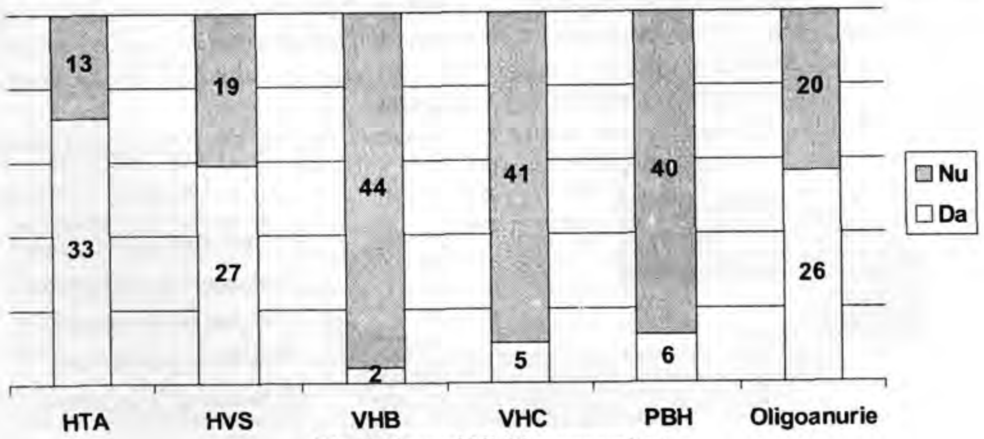


Fig. 2. Comorbidităţi pretransplant

Protocolul imunosupresor

Protocolul de imunosupresie a asociat administrarea de anticorpi monoclonali anti-Tac (anti receptor de IL-2), basiliximab (Simulect) în 15 cazuri şi daclizumab (Zenapax) în 31 de cazuri, micofenolat mofetil (MMF-Cell Cept) 2 g/zi, ciclosporină şi corticoizi. Dozele de corticoizi au fost reduse rapid la 10 mg/zi la 3 luni. În 7 cazuri corticoterapia a fost întreruptă din cauza apariţiei unor reacţii adverse notabile (1 caz de ulcer duodenal, 3 cazuri de diabet secundar, 3 cazuri de osteonecroză aseptică de cap femural). În ciuda întreruperii corticoizilor, funcţia renală s-a menţinut stabilă şi normală până în prezent. Schema imunosupresivă actuală asociază, în cazul particular al acestor 7 pacienţi, Rapamune 2-5 mg/zi, doze mici de ciclosporină şi MMF.

Evoluţia funcţiei renale

Valorile retenţiei azotate s-au normalizat în majoritatea cazurilor foarte precoce post-transplant, menţinându-se la valori medii constant normale pe toată durata monitorizării (fig. 3 şi 4). Creşterea brutală a creatininei maxime care se remarcă la Z60 (fig. 3) este cauzată de un episod de rejet acut favorizat de o pielonefrită gravă de grefon, necesitând, pe lângă terapia standard anti-rejet şi antibiotice, epurare extrarenală temporară.

În fig. 5 este reprezentata evoluţia stabilă în cei 5 ani a funcţiei renale la cei 7 pacienţi la care protocolul imunosupresiv asociază rapamicină, Cell Cept şi doze mici de ciclosporină.

Monitorizarea terapiei imunosupresoare

Monitorizarea terapiei cu ciclosporină

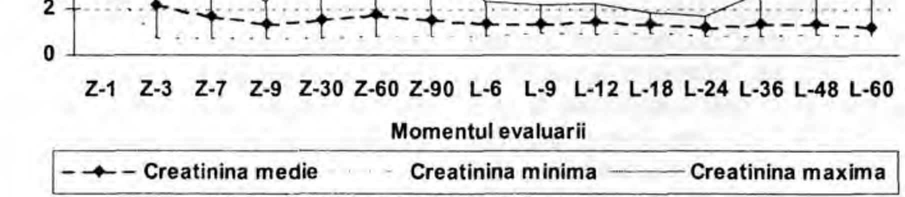


Fig. 3. Evoluţia funcţiei renale post-transplant

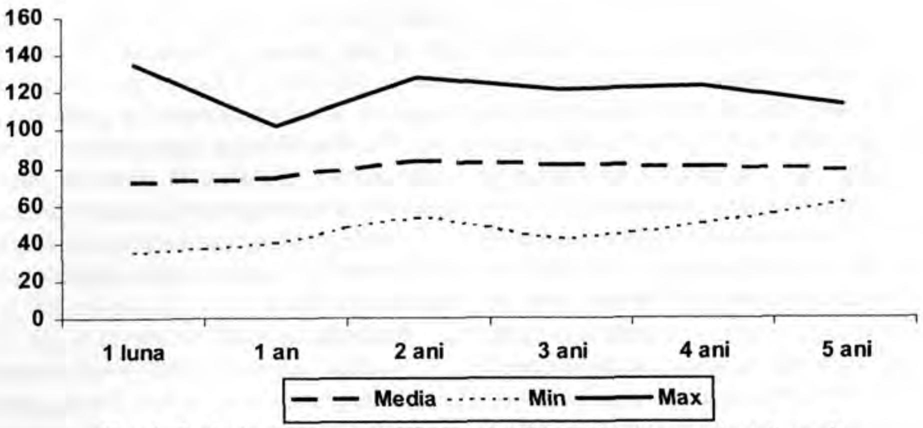


Fig. 4. Evoluţia clearance-ului de creatinină la pacienţii transplantaţi renal

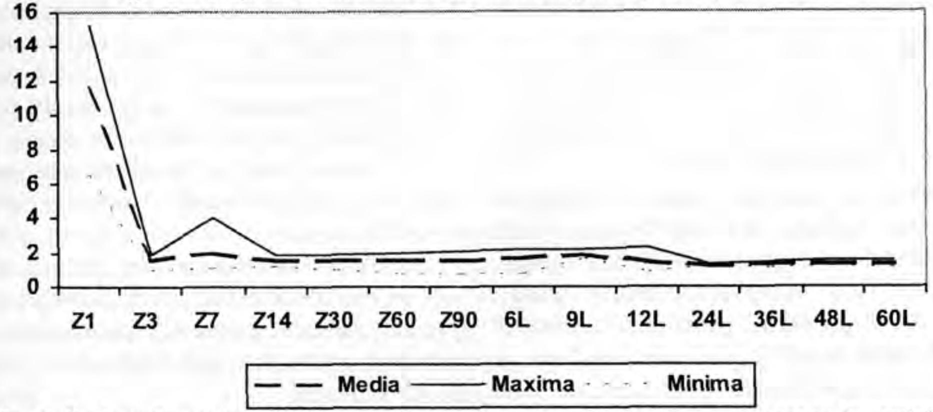


Fig. 5. Evoluţia funcţiei renale la pacienţii transplantaţi renal, aflaţi sub tratament cu Rapamicină, Cell Cept si Prednison

s-a bazat pe determinarea valorilor serice ale medicamentului: C0 (concentraţia reziduală la 12 ore de la administrare) şi C2 (concentraţia serică la 2 ore de la administrare) - fig. 5 şi 6. Se remarcă tendinţa evidentă de reducere treptată a imunosupresiei prin inhibitor de calcineurină, mai ales după perioada de maxim risc de rejet, primele 3 luni. Această strategie adoptată de centrul nostru a fost justificată de interesul de a reduce cât mai mult riscul toxicităţii ciclosporinei (având în vedere mai ales vârsta medie înaintată a donatorilor), fără a pune grefa renală în pericol de rejet acut (acest risc fiind, cum se ştie, mai mare la pacienţii tineri şi copii, care sunt majoritari în grupul nostru).

Rejet acut

Cu acest protocol de imunosupresie am înregistrat 8 cazuri de rejet acut, ceea ce defineşte o rată a rejetului acut de 17,39%, procent apropiat de datele din literatură (4,5). Timpul mediu al apariţiei rejetului acut, faţă de momentul intervenţiei, a fost de 2,3+/-1,7 luni (1-6 luni).

Diagnosticul de rejet acut s-a făcut pe criterii probabilistice, fără să fie documentat histologic, fiind încadrate în această categorie toate creşterile acute ale creatininei serice neexplicate de toxicitatea la ciclosporină sau alte cauze evidente (infecţioase, în primul rând). Lipsa argumentului histologic a fost determinată de reticenţa pacienţilor în faţa unui act invaziv, efectuat asupra unui grefon extrem de preţios. Toate episoadele etichetate ca rejet acut au fost cortico-sensibile, cu revenirea creatininei la valoarea pre-rejet.

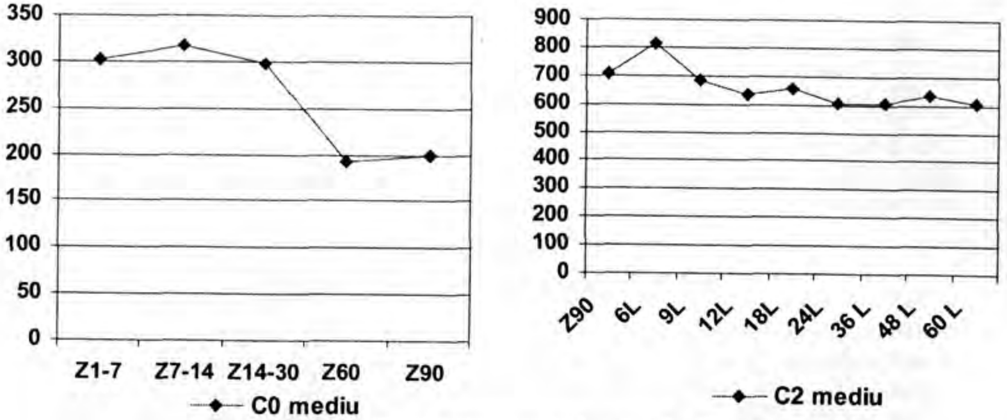


Fig. 6. Monitorizarea terapiei cu ciclosporină - C0 şi C2

Managementul factorilor de risc cardiovasculari

În ultimii ani a devenit tot mai evident faptul că patologia pacienţilor transplantaţi este departe de a fi reprezentată doar de rejet. Riscului cardio-vascular al pacientului dializat, ameliorat în post-transplant de o bună funcţionare a grefei renale, i se adaugă alte riscuri, ale terapiei imunosupresive: dislipidemia, diabetul secundar, creşterea susceptibilităţii la infecţii şi neoplazii, nefrotoxicitatea. Importanţa riscurilor intrinseci aduse de imunosupresie este subliniată de frecvenţa tot mai mare a deceselor pacienţilor transplantaţi având un grefon funcţional. Controlul acestor "noi" factori de risc a constituit un obiectiv extrem de preţios pentru prognosticul pe termen lung al pacienţilor noştri. (fig. 7, 8, 9). Buna funcţionare a grefei renale este reflectată, indirect, de scăderea la distanţă de momentul transplantului a numărului de medicamente anti-hipertensive care menţin TA în limite normale şi de creşterea numărului pacienţilor deveniţi normotensivi (fig. 10).

Au fost înregistrate 7 cazuri de diabet cortizonic (15,2% - procent apropiat datelor din literatură (6)), în 3 cazuri reversibil la oprirea corticosteroizilor, 2- insulinodependent, 2- non-insulinodependent.

Complicaţii infecţioase

Episoadele de infecţie urinară în prima lună-posttransplant au fost frecvente (N= 22 de cazuri, adică 47,8% din cazuri), în ciuda unui tratament profilactic similar celor aplicate în alte centre. În câteva cazuri, aceste infecţii au fost severe şi considerate cauze indirect de rejet acut. Majoritatea acestor infecţii s-au înregistrat în primii 3 ani, frecvenţa reducându-se ulterior, proba-

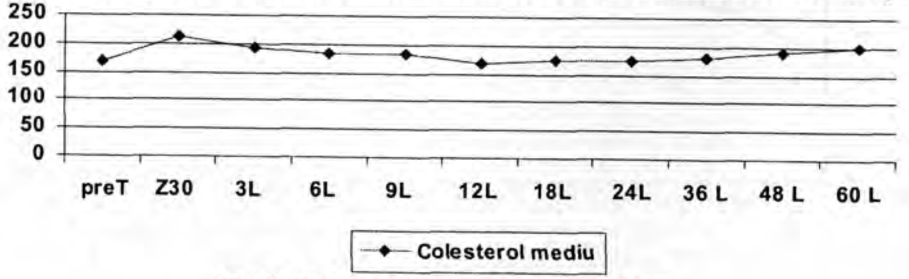


Fig. 7. Evoluţia colesterolului post-transplant

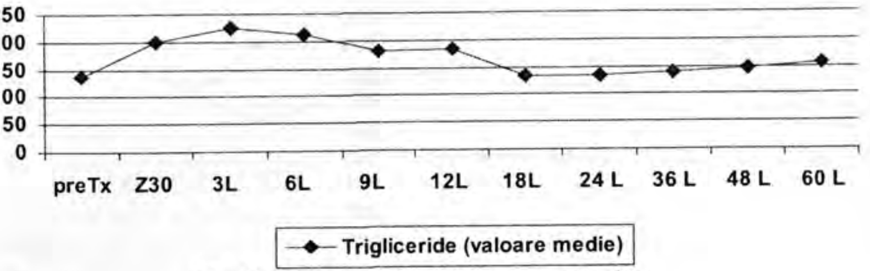


Fig. 8. Evoluţia trigliceridelor post-transplant

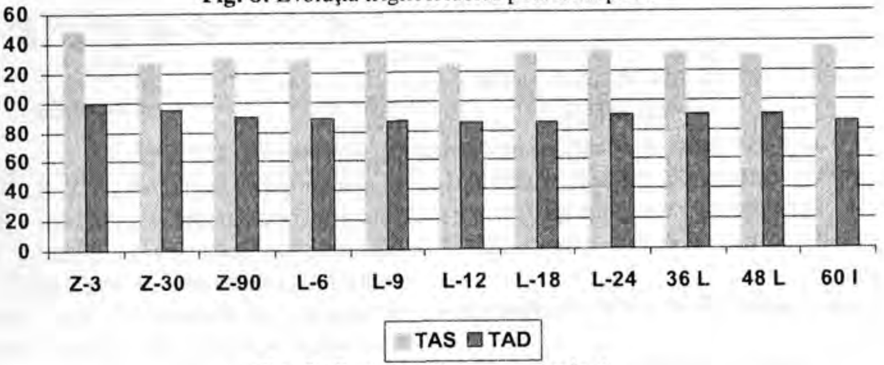


Fig. 9. Evoluţia TA post-transplant

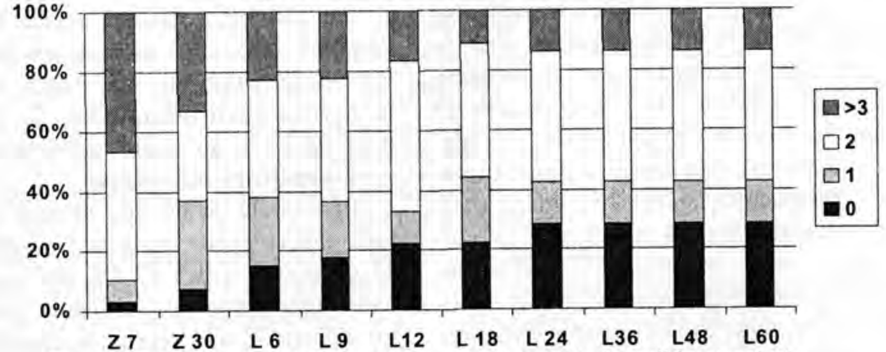


Fig. 10. Tratamentul anti-HTA post-transplant (număr de antihipertensive)

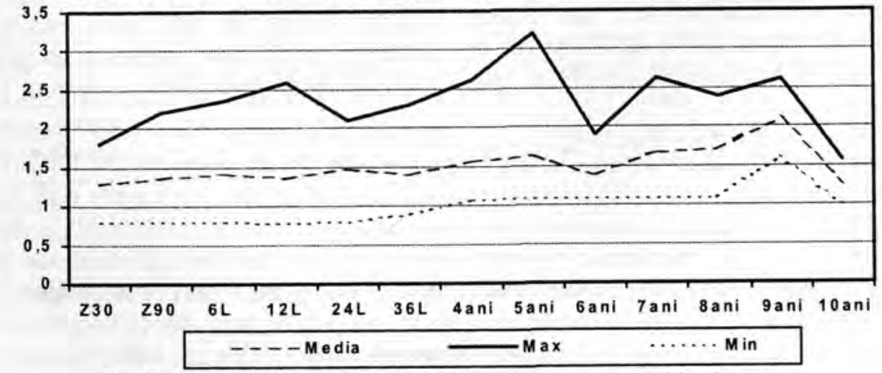


Fig. 11. Evoluţia funcţiei renale a pacienţilor transplantaţi în alte centre

bil consecutiv faptului că s-a redus semnificativ durata cateterizării uretro-vezicale. În afară de infecţiile urinare şi de câteva infecţii respiratorii acute banale, nu au fost semnalate alte complicaţii infecţioase notabile la pacienţii din lotul nostru.

Merită remarcat faptul ca nu au existat infecţii cu citomegalovirus (CMV), probabil explicat de profilaxia cu acyclovir, gancyclovir şi, foarte recent, cu valacyclovir, administrată în toate cazurile, şi de absenţa cuplurilor donator+/primitor- (toţi primitorii au avut serologia pentru CMV pozitivă).

Pacienţii transplantaţi în alte centre (fig. 11) (N=51 - 31 la Cluj, 17 la Bucureşti, 2 la Chişinău şi 1 la Timişoara) se află în evidenţa noastră în medie de 36,9 +/- 10,6 luni. Deşi este un lot format din mulţi pacienţi vechi transplantaţi (durata transplantului 42,7+/-22,1 luni, min. 1 lună, max. 10 ani), rezultatele globale în ceea ce priveşte funcţia renală sunt satisfăcătoare: creatinina medie (2005) = 1,4+/-0,3 (0,9-2,1) mg%. Patru pacienţi au reintrat în hemodializă prin nefropatie cronică de allogrefă şi s-au înregistrat 3 decese, două din ele cauzate de complicaţii cardio-vasculare. În figura 11 este reprezentată evoluţia funcţiei renale a pacienţilor transplantaţi renal în alte centre, după luarea în evidenţă la Iaşi.

În majoritate, aceşti pacienţi se află sub asociere de inhibitor de calcineurină (cei mai mulţi sub ciclosporină, un singur pacient sub Prograf), Cell Cept şi prednison. Cinci pacienţi (toţi cu nefropatie cronică de allogrefă şi insuficienţă renală cronică moderată) se află sub tratament cu rapamicină, care a fost instituit fie imediat postgrefă, fie după o perioadă de tratament cu ciclosporină.

DISCUŢII

Bilanţul global, după 5 ani de activitate a celui mai nou centru de transplant renal din ţară, este următorul: supravieţuirea pacienţilor transplantaţi şi donatori - 100%, supravieţuirea grefei renale - 97,8%. Calitatea actului chirurgical a fost excelentă, fără complicaţii majore intra şi postoperatorii. Regimul imunosupresor asociind inhibitor de receptor de IL2 în 100% din cazuri, Cell Cept şi, majoritar, ciclosporină, a fost în mod particular eficient în prevenţia rejetului acut şi foarte bine tolerat. Complicaţiile infecţioase nu au fost frecvente în lotul nostru, exceptând infecţiile urinare a căror incidenţă este însă în scădere în ultimii doi ani. Controlul factorilor de risc cardio-vasculari a fost bun, printr-o bună urmărire ambulatorie a pacienţilor, dar şi o complianţă remarcabilă la tratament din partea pacienţilor transplantaţi.

Aceste rezultate, comparabile cu cele ale altor centre din ţară şi din străinătate ne dau curajul de a continua să adăugam noi nume pe lista pacienţilor cu insuficienţă renală cronică transplantaţi cu succes în Centrul de Transplant Renal Iaşi.

BIBLIOGRAFIE

1. Mircescu G, Capşa D, Covic M et al. Nephrology and renal replacement therapy in Romania-transition still continues (Cinderella story revisited). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (12): 2971-2980.
2. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333 (6): 333-336.
3. Danovitch GM. *Handbook of Kidney Transplantation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams& Wilkins, 2001, 111-129.
4. Cecka JM et al. Early rejection episodes. In: Terasaki PI editor. *Clinical Transplants*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1989, 425.
5. Tan J, Yang S, Wu W. Basiliximab (Simulect) reduces acute rejection among sensitized kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005; 37 (2): 903-905.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

ESTIMARE A NUMĂRULUI DE BOLNAVI DE TUBERCULOZĂ, PRIN METODA CAPTURE-RECAPTURE, FOLOSIND DOUĂ SURSE DE DATE

C. Cojocaru, Tr. Mihăescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Pneumologie
Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi

ASSESSING THE NUMBER OF TB CASES USING THE CAPTURE-RECAPTURE METHOD WITH TWO DATA SOURCES (Abstract): **Aim**: A more accurate assessment of the number of TB cases in Iaşi County using the capture-recapture method. **Methods**: TB patients diagnosed in Iaşi County are included in the Registry of Tuberculosis, and are microbiologically examined. The Registry of Tuberculosis in Iaşi County contains data about the diagnosis and treatment of TB patients that live in this area (notification). The second list includes all the patients smear positive or culture positive for TB. This list will be obtained from the Microbiology Laboratory, from the Clinic of Pulmonary Diseases and the Municipal Hospital of Paşcani. **Results**: There are 1,134 notifications, 763 laboratory, 642 overlap and thus 1,255 patients in total. The overlap between the data sources is 51%. The capture-recapture leads to an estimate of 1,348 patients (95% CI: 1,320-1,375). This means that the estimated exhaustiveness of the notifications is (1,134/1,348) = 84.1% (95% CI: 82.5-85.9%) and the exhaustiveness of the lab is (763/1,348) = 56.6% (95% CI: 55.5-57.8%)). **Conclusion**: The capture recapture assessment using two data sources estimated a that the notifications are about 84% exhaustive, like WHO estimations (80%). **Key words**: CAPTURE-RECAPTURE, TERITORIAL REGISTRY, DETECTION RATE

O societate modernă are nevoie de evaluări statistice pertinente şi exacte deoarece acestea pot orienta obiectivele pe care societatea trebuie să le atingă pentru o dezvoltare unitară.

Înregistrarea bolnavilor, în general, şi a celor cu tuberculoză, în particular, nu este o activitate opţională. Cele mai multe ţări ale lumii şi-au dezvoltat sisteme eficiente de înregistrare şi control. Astfel de sisteme funcţionează în cadrul Programelor Naţionale de Control a Tuberculozei. Pe baza datelor anuale şi multianule sunt stabilite strategiile programelor de control al tuberculozei şi se fundamentează bugetele.

Registrul bolnavilor de tuberculoză este un sistem de informaţii gândit pentru a colecta, stoca, utiliza şi analiza informaţii diverse provenite de la bolnavii diagnosticaţi.

Astăzi există două tipuri principale de registre: registre ale spitalelor şi registre populaţionale. Registrele de spital pot fi clasificate în registre care aparţin unei singure instituţii şi registre colective.

Registrele populaţionale pot fi administrative, de cercetare sau orientate spre controlul unei anumite boli. In cadrul instituţiilor pot fi formate registre speciale ce conţin datele unei singure localizări particulare (tuberculoză pulmonară, ganglionară, osoasă etc.).

Informaţiile colectate pot fi clasificate în patru mari categorii: date demografice, de identificare a bolii, date despre tratament şi rezultatele acestuia. Datele demografice constau în: nume, codul numeric personal, vârsta, sexul, data şi locul naşterii. Un rol important constă în realizarea unor baze de date valide, comparabile cu cele ale altor state ale lumii. Publicarea regulată a datelor înregistrate trebuie să fie un obiectiv al oricărui registru, iar datele furnizate de acesta trebuie să fie actuale si cu o anumită stabilitate în timp.

Registrele de declarare a cazurilor furnizează informaţii cuprinzătoare şi de ansamblu ale principalelor caracteristici ale bolnavilor de tuberculoză. Ele sunt instrumente de lucru utile pentru realizarea unor previziuni cu privire la evoluţia îmbolnăvirilor, preponderenţa baciliferilor şi rezultatele tratamentului.

Studiile efectuate în diferite ţări şi publicate în reviste de profil au relevat faptul că, totuşi, de cele mai multe ori, aceste registre pot prezenta unele erori cu o pondere variată (1,2). Aceste deficienţe apar mai frecvent atunci când declararea este realizată dintr-o singură sursă (declararea cazului de către medicul care a stabilit diagnosticul). Calitatea registrului creşte în situaţiile în care declararea este realizată din mai multe surse de informaţie independente (de exemplu medicul care a stabilit diagnosticul şi laboratorul de microbiologie). In plus, se estimează că cel puţin 30% din cazurile de tuberculoză rămân nediagnosticate; însă creşterea numărului de cazuri identificate este benefică doar dacă se obţine o rată de vindecare ridicată (peste 85%) pe tot teritoriul ţării. Dacă la o rată de identificare redusă se adaugă o notificare incompletă a cazurilor, atunci Programul Naţional de Tuberculoză se va baza pe date statistice situate sub nivelul real. De aceea, este necesară dezvoltarea unor metode alternative utile pentru compararea datelor şi corecţia acestora, în situaţiile în care acestea sunt necesare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru estimarea numărului real de bolnavi cu tuberculoză existenţi, la nivelul judeţului Iaşi, în anul 2004, am utilizat o metodă statistică denumită în literatură *Capture-Recapture* (CR). *Capture-recapture* reprezintă o metodă statistică, de determinare printr-un calcul probabilistic, a numărului de indivizi dintr-o populaţie studiată. Pentru ca această estimare să fie validată, se va determina iniţial dacă populaţia studiată este închisă (nu există modificări ale numărului de indivizi pe parcursul evaluării - migrări, naşteri, decese) sau, dimpotrivă, deschisă. Asumarea situaţiei din această lucrare, în care populaţia este închisă, nu ridică impedimente pentru investigarea incidenţei unei anumite afecţiuni, deoarece în studiu este calculat numărul de evenimente noi într-un moment determinat de timp (anul 2004).

Pacienţii au fost consideraţi eligibili pentru includerea în studiu în cazul în care diagnosticul de tuberculoză a fost stabilit în concordanţă cu definiţia propusă şi acceptată de *OMS/IUATLD* (3).

Pentru desfăşurarea analizei CR a fost necesară identificarea unor baze de date care cuprind bolnavi de tuberculoză. Având în vedere datele existente în literatură şi realităţile din teren, în această lucrare, am optat pentru un model cu două surse: Registrul Teritorial de Tuberculoză şi Registrul laboratorului de microbiologie.

Deoarece în judeţul Iaşi investigaţia bacteriologică pentru identificarea *M. tuberculosis* se efectuează repetat şi în mai multe locaţii, pentru a creşte acurateţea datelor obţinute în prima etapă s-a realizat o bază unică de date de bacteriologie. În acest mod, a fost îmbunătăţită şi acoperirea geografică prin cuprinderea registrului de bacteriologie de la nivelul Spitalului Municipal Paşcani.

Datele obţinute de la Registrul Teritorial de Tuberculoză au fost supuse unei analize pentru eliminarea copiilor (cu vârsta sub 15 ani), a duplicatelor şi a cazurilor infirmate. În cazul registrelor de laborator au fost eliminate înregistrările provenite de la pacienţi cu vârsta sub 15 ani, duplicatele, precum şi a celor provenite de la pacienţi cuprinşi în Registru Teritorial de Tuberculoză din judeţul Iaşi, în 2003.

Identificarea duplicatelor a fost realizată, aşa cum se recomandă în literatură, utilizând o combinţie a tehnicilor *exact matching* şi *relaxing probabilistic matching* (4).

REZULTATE

Registrul Teritorial de Tuberculoză al judeţului Iaşi a cuprins, în 2004, un total de 1.284 de cazuri de tuberculoză. Dintre acestea, 85 au fost bolnavi cu vârste sub 15 ani, iar 10 cazuri au fost infirmate. Pe baza datelor prezentate, după eliminarea redundanţelor, au rămas pentru a fi analizate 1134 înregistrări.

În anul 2004, Laboratorul de Bacteriologie a Spitalului Clinic de Pneumologie a identificat 1002 de cazuri BAAR (bacili acid-alcool rezistenţi) pozitive (la examenul direct sau cultură). Dintre acestea, 31 au fost produse provenite de la copii cu vârste sub 15 ani. După eliminarea duplicatelor, au rămas 696 de cazuri BAAR pozitive.

Laboratorul de Bacteriologie al Spitalului Municipal Paşcani a identificat, în 2004, un număr de 135 produse BAAR pozitive. După eliminarea înregistrărilor multiple, au rămas 126 de cazuri.

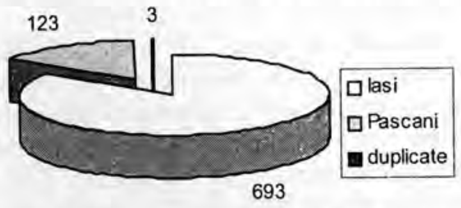


Fig. 1. Alcătuirea registrului unic de laborator. Date provenind de la laboratorul din Iaşi (693 + 3 duplicate), respectiv Paşcani (123 + 3 duplicate)

Pentru realizarea unei liste unice a cazurilor detectate pozitive, datele provenite de la cele două laboratoare, prezentate mai sus, au fost unificate. In consecinţă, s-a obtinut o bază de date cu 822 de înregistrări. S-a trecut şi de această dată la identificarea şi eliminarea duplicatelor (3 înregistrări). În final, am alcătuit un registru unic (utilizat ca recapture), format prin combinarea informatiilor de la cele două laboratoare cu 819 cazuri (fig.1).

Nu s-a trecut direct la compararea datelor obţinute cu cele din Registrul Teritorial de Tuberculoză deoarece pot exista pacienţi care au fost diagnosticaţi şi declaraţi în anul 2003, însă sunt depistaţi pozitivi la controalele ulterioare (din 2004). Pentru a elimina acest factor de eroare, s-a trecut la analiza comparativă a datelor din registrul unic de laborator cu cele din Registrul Teritorial de Tuberculoză din 2003. În urma acestei analize, au fost identificate 56 de duplicate (cazuri declarate în 2003, pozitive în 2004). În concluzie, după eliminarea celor 56 de înregistrări au rămas 763 de cazuri care formează Registrul unic de laborator.

Pentru următoarea etapă a analizei au fost comparate înregistrările obţinute de la Registrul Teritorial de Tuberculoză cu cele furnizate de registrul unic de laborator (fig. 2). După cum se constată, ambele surse utilizate (Registrul Teritorial de Tuberculoză şi Registrul unic de laborator) au un anumit număr de înregistrări unice (care nu se regăsesc în sursa comlementară). In consecinţă, ne putem întreba dacă nu există şi un număr de cazuri care nu au fost cuprinse în nici una din sursele utilizate. În acest scop, vom introduce datele într-un tabel şi vom aplica modelarea capture-recapture pentru două surse.

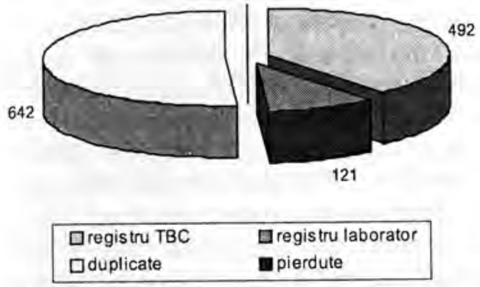


Fig. 2. Numărul de înregistrări regăsite numai în Registrul Teritorial de Tuberculoză, registru de laborator şi numărul de duplicate

TABELUL I

Metodă de introducere a datelor pentru aplicarea modelării capture-recapture

Registrul unic de laborator	Registrul Teritorial de tuberculoză		Total
	Da	Nu	
Da	642	121	763
Nu	492	?	?
Total	1134	?	?

TABELUL II

Modalitatea de calculare a numărului de bolnavi identificaţi cu tuberculoză

Registrul unic de laborator	Registrul Teritorial de tuberculoză		Total
	Da	Nu	
Da	642	121	763
Nu	492	93	585
Total	1134	214	1348

Calculând, obţinem:

1.348 pacienţi (95% CI: 1,280 - 1,419)

În consecinţă, înregistrăm o rată de detecţie de aproximativ 84% pentru un IC de 95%, concordantă cu cea estimată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Prin urmare, numărul bolnavilor ce nu sunt identificaţi în Registrul Teritorial de Tuberculoză este:

1.348 - 1.134 = 214

Abordarea tradiţională, bazată pe notificarea prin cele două surse, ar determina înregistrarea unui număr de cazuri de: 642+121+492= 1255

Comparativ cu numărul de bolnavi identificaţi prin abordarea tradiţională, prin această metodă putem estima că există un număr de 93 bolnavi care nu au fost înregistraţi. Totuşi, dacă ne raportăm la numărul bolnavilor înregistraţi în Registrul Teritorial de Tuberculoză se observă că, probabil, există un plus de 214 bolnavi netrataţi.

CONCLUZII

Înregistrarea cazurilor de tuberculoză trebuie să fie o parte integrantă, esenţială a sistemelor de îngrijiri de sănătate. Am identificat o rată de detecţie de aproximativ 84%, concordantă cu cea estimată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (80%). Toţi factorii de eroare ai procesului de notificare trebuie identificaţi şi îndepărtaţi. In acest sens sunt propuse mai multe abordări:

1. notificările trebuie să fie simple şi să conţină cele mai relevante informaţii;
2. procedura de notificare trebuie să fie simplă, iar toate persoanele implicate să fie bine informate;
3. completarea notificărilor nu trebuie, întotdeauna, să fie realizată doar de medici;
4. notificările trebuie să fie trimise direct la autoritatea responsabilă, în primul rând la cea regională;
5. o copie a rezultatelor pozitive ar trebui trimisă direct către organismul de control al infecţiilor;
6. supravegherea evoluţiei bolii, asigurarea complianţei la tratament şi declanşarea anchetei epidemiologice sunt acţiuni care depind esenţial de calitatea notificării.

Adresăm mulţumiri speciale pentru sprijinul acordat: Rob van Hest, MD, MSc, Consultant in Tuberculosis Control Municipal Health Authority, Rotterdam, Netherlands

BIBLIOGRAFIE

1. Denic L, Lucet J, Pierre J et al. Notification of tuberculosis in a university hospital. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 339-342.
2. Wittes J. Capture-Recapture Methods for Assessing the Completeness of Case Ascertainment when Using Multiple Information Sources. *J Chron Dis* 1974; 27: 25-36.
3. Migliori G, Raviglioni M, Schaberg T et al. TB treatment in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-992.
4. Evans M. A General Theory for Modeling Capture-Recapture Data from a Closed Population. *Biometrics* 1994; 50: 396-405.

NOUTĂŢI

GENELE CROMOZOMULUI X FEMININ DIFERĂ DE CELE ALE CROMOZOMULUI X MASCULIN

Rezultatele unui studiu recent indică faptul că genele cromozomului X feminin sunt mai active decât genele cromozomului X masculin. Diferenţa se leagă de faptul că femeile prezintă o concentraţie mai crescută a anumitor proteine în organism faţă de bărbaţi, ceea ce ar putea explica şi apariţia sau lipsa anumitor maladii. Analiza ADN-ului cromozomului X a permis identificarea unui număr de 1.098 de gene. Cu multă vreme înaintea naşterii, în oul de sex feminin are loc o dezactivare a unuia din cei doi cromozomi X, astfel că la ambele sexe există practic un singur cromozom X funcţional. Deşi alegerea cromozomului X feminin care se dezactivează este rodul hazardului, se cunoaşte de mult timp că acest proces nu este perfect. O parte (aproximativ 15 %) a genelor copiei X inactivate continuă să funcţioneze efectiv, trimiţând ordine chimice pentru ca celula să fabrice anumite proteine specifice. Şi mai surprinzător este faptul că nivelul de activitate al acestor gene „suplimentare" variază de la o femeie la alta, de la zero la valori diferite. Aceasta contrastează cu activitatea relativ stabilă a genelor cromozomului X masculin şi a genelor de pe autozomii celor două sexe (Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005; 434 (7031): 400-404).

FRACTURILE APĂRUTE PE OSTEOPOROZĂ SUNT LEGATE DE UTILIZAREA WARFARINEI LA BĂRBAŢII CU FIBRILAŢIE ATRIALĂ

Warfarina previne coagularea, blocând activarea dependentă de vitamina K a anumitor factori ai coagulării. Deoarece vitamina K este utilizată pentru a activa osteocalcina şi alte proteine ale matricei osoase, antagoniştii vitaminei K pot creşte riscul de fractură osteoporotică. A fost evaluat apariţia fracturilor osteoporotice printre 12048 beneficiari Medicare cu fibrilaţie atrială care au fost spitalizaţi. Au fost incluşi 4461 subiecţi cărora li s-a prescris warfarină pentru cel puţin 1 an şi 7857 cărora nu li s-a prescris warfarină. Raportul indică că cei care au utilizat warfarina au avut cu 25% mai multe şanse de a face fractură decât cei care nu au utilizat. Totuşi un efect semnificativ a fost observat la bărbaţi, nu la femei. Datele analizate de la 1833 de pacienţi au relevat o creştere nesemnificativă a riscului la utilizarea wafarinei mai puţin de un an. Predictorii independenţi de fractură includ: vârsta înaintată, riscul crescut de a cădea, hipertiroidismul, bolile neuropsihiatrice şi alcoolismul. În contrast, rasa afro-americană, bărbaţii şi utilizarea antagoniştilor beta-adrenergici au fost asociaţi cu risc scăzut de fractură (Gage BF et al. Warfarin use in men with atrial fibrillation linked to osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2006; 166: 241-246).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

SPECTRUL ETIOLOGIC AL INFECŢIILOR SISTEMICE LA PACIENŢII CU HEMOPATII MALIGNE ŞI TUMORI SOLIDE

Maria Dan[1], Ana Mereuţă[1], Carmen Pânzaru[1], Ingrith Miron[2],
Ecaterina Turtureanu-Hanganu[3], D. Buiuc[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Microbiologie Medicală
Spitalul de Copii "Sf. Maria"
2 Clinica de Oncopediatrie
Spitalul "Sf. Spiridon"
3 Clinica de Hematologie

CURRENT TRENDS IN THE EPIDEMIOLOGY OF BLOODSTREAM INFECTIONS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AND SOLID NEOPLASMS (Abstract): **Objectives**: to characterize the epidemiological and microbiological spectrum of systemic infections in hematological and oncological patients. **Method**: a prospective study of bloodstream infections was conducted between May 2004-Decembre 2005 in two hospitals from Iaşi. **Results**: We investigated a total of 86 suspected episodes of systemic infections that occurred in 76 selected patients, 40 males and 36 females (average age = 26 years old). There were 39 (45.35%) febrile episodes with positive blood culture and 47 (54.65%) with negative blood culture. The most common microorganisms were gram-positive cocci 12 (30.76%), followed by stable cell-wall deficient forms 9 (23.07%), gram-negative bacili 7 (17.95%), gram-positive bacili 5 (12.82%), fungi 4 (10.25%), and anaerobes 2 (5%). From the total of 23 cell-wall deficient form strains (58.97%), 14 returned to their typical morphology (6 gram-positive cocci, 5 gram-positive bacilli, 3 gram-negative bacilli) and 9 were L-stable. **Conclusions**: 1) The isolation rate of 45.5% was in accordance with literature reports; similar percentages of gram-positive and gram-negative isolates were found (the shift from predominating gram-negative to a gram-positive etiology was noted). 2) A high proportion of cell wall deficient forms was found, rarely reported in previous studies. 3) Studies reporting local microbiological findings are necessary because they support an initial empiric antibiotic regimens for prophylaxis or therapy more accurately than from other areas. The right treatment protocols remain to be established. **Key words**: BLOODSTREAM INFECTIONS, HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES, L-FORMS

În ciuda disponibilităţii unui număr mare de antibiotice cu spectru larg şi a unor modalităţi terapeutice sofisticate, infecţiile sistemice continuă să fie responsabile de o rată crescută a morbidităţii şi mortalităţii în special la pacienţii cu hemopatii maligne. Datorită bolii de fond şi terapiei imunosupresive, aceşti pacienţii prezintă din start risc crescut pentru apariţia bacteriemiei. Ca urmare a instituirii prompte a antibioticoprofilaxiei o dată cu apariţia febrei, s-a observat o scădere a mortalităţii, dar au apărut noi probleme: modificări în spectrul etiologic al infecţiilor sistemice, emergenţa microorganismelor multirezistente la antibiotice, microorganisme considerate anterior nepatogene sau comensale sunt astăzi raportate ca agenţi etiologici ai infecţiilor invazive grave la pacienţii neutropenici (e.g., bacterii cu perete defectiv) (4,11,12,13).

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada mai 2004-decembrie 2005 am examinat 115 hemoculturi de la 76 pacienţi cu sindrom febril, internaţi în secţiile de Hematologie şi Oncopediatrie din Iaşi. Pentru hemoculturi am utilizat medii difazice osmotic protectoare (*Hemoline Performance Duo bioMerieux*), iar pentru repicări plăci cu agar Columbia-chocolat. Dacă nu a apărut o creştere evidentă în 48 de ore, am realizat repicaje „oarbe" şi microscopia fluorescentă prin coloraţie cu acridine-orange. În cazul depistării microscopice a formelor L, am repicat hemoculturile pe medii de reversie recomandate de Domingue (1). Criteriile de semnificaţie clinică a izolatelor au fost: numărul hemoculturilor pozitive de la acelaşi pacient, timpul de pozitivare, identitatea izolatului, izolarea aceleiaşi specii şi din alt situs anatomic, paricularităţi imagistice (radiografie, computer tomografie, ecografie), starea clinică a pacientului (inclusiv factori predispozanţi şi proba terapeutică). Identificarea izolatelor am realizat-o pe galerii API *bioMérieux*; antibiograma prin metoda punctelor de ruptură (galerii API *bioMérieux*) sau difuzimetric conform standardelor NCCLS 2002; prelucrarea statistică a datelor cu ajutorul programului SPSS, utilizând teste neparametrice (*Chi square*).

TABELUL I

Microorganismele cu semnificaţie clinică izolate din hemoculturi

Microorganism	Număr	Procent(%)
Coci gram pozitivi	13(6)	32,5
Stafilococi coagulazo-negativi*	8(4)	20
S aureus	1	2,5
Micrococcus luteus	1(1)	2,5
Coc gram-pozitiv neidentificat	1(1)	2,5
Streptococcus pneumoniae	1	2,5
Streptococcus salivarius	1	2,5
Forme L ireversibile	9	22,5
Bacili gram-negativi	7(3)	17,5
Escherichia coli	3	7,5
Klebsiella pneumoniae	1(1)	2,5
Enterobacter cloacae	1(1)	2,5
Bacili gram-negativi neidentificabili	2(1)	2,5
Bacili gram-pozitivi	5(5)	12,5
Cellulomonas spp	1(1)	2,5
Nocardia spp	1(1)	2,5
Oerskovia xanthynelitica	1(1)	2,5
Corynebacterium jeikeium	1(1)	2,5
Actinomicet	1(1)	2,5
Fungi	4	10
Candida guilliermondii	1	2,5
Candida sake	1	2,5
Alternaria spp	1	2,5
Scedosporium spp	1	2,5
Anaerobi	2	5
Eubacterium limosum	1	2,5
Bacil gram-negativ anaerob neidentificabil	1	2,5

() = izolate identificate prin reversia formelor L iniţiale

S xylosus/S lentus, S warneri, S hominis, S epidermidis 2, S capitis

REZULTATE

Pacienţii investigaţi au avut următoarele boli de fond: leucemie acută 35 (46,05%), tumori solide 14 (18,42%), limfoame 13 (17,10%), alte afecţiuni 14 (18,42%) ca leucemie cronică, , mielom multiplu, aplazie medulară constituţională, histiocitoză. Lotul a cuprins 76 pacienţi: 40 (52,63%) de sex masculin şi 36 (47,37%) de sex feminin, cu media vârstei de 26 ani (cu extremele între 1 şi 76 ani). Din totalul episoadelor febrile, 45,35% au fost cu hemoculturi pozitive; izolatele bacteriene reprezintă 89,74 %, cele fungice 10,26% (tab. I).

DISCUŢII

Chimioterapicele anticanceroase (ciclofosfamidă, metotrexat, 5-fluorouracil) determină apariţia unor enterocite imature (2), scăderea numărului limfocitelor intraepiteliale şi a plasmocitelor secretoare de IgA, deschiderea joncţiunilor strânse. În 1985 Tancrede CH (3) a arătat că există o strânsă legătură între granulocitopenie ($<0.1x10^9/L$) şi bacteriemiile determinate de *Enterobacteriaceae* şi *Pseudomonas*. Concordanţa între antibiotipul, biotipul şi serotipul tulpinilor bacteriene izolate din sânge şi fecale, demonstrează originea intestinală a bacteriemiei. În studiul nostru am constatat originea intestinală a izolatelor din hemoculturi în 2 situaţii (*Candida guilliermondii* şi *Streptococcus salivarius*), pe baza corelării antibiotipului şi biotipului.

În 1978 > 50% din bacteriemiile la pacienţii leucemici erau determiante de bacili gram-negativi: *E. coli, Pseudomnas spp., Klebsiella spp.* (4). De la predominaţa microorganismelor gram-negative, începând cu anii '90 s-a constatat o creştere a incidenţei infecţiilor sistemice determinate de bacterii gram-pozitive. Au fost incriminate mai multe cauze răspunzătoare de modificarea spectrului etiologic: utilizarea largă a cateterizărilor vasculare, a antibioticoprofilaxiei active asupra patogenilor gram-negativi, dar nu şi asupra celor gram-pozitivi, a tratamentelor chimioterapie mai agresive care produc alterări severe ale mucoaselor digestive (mucosite) (5). În prezent bacteriile gram-pozitive determină de la 40% până la 75% din bacteriemiile la pacienţii neutropenici în USA (6). Stafilococii coagulazo-negativi au fost cele mai frecvente microorganisme izolate în acest studiu. Cu toate că aceste bacterii fac parte din microbiota tegumentelor şi sunt adesea asociate cu bacteriemiile de cateter, ele aparţin şi microbiotei tractusului digestiv, iar analiza pattern-ului plasmidic al stafilococilor coagulazo-negativi izolaţi din sânge a arătat că ei provin din microbiota mucoaselor în 70 % din cazuri. La pacienţii investigaţi am izolat coci gram-pozitivi în 32,5% din cazuri, iar stafilococi în 22,5%, meticilinorezistente fiind 3 (23,07%) izolate.

Utilizarea fluorochinolonelor şi a cotrimoxazolului în antibioticoprofilaxia din timpul perioadei de neutropenie este adesea citată ca un important factor predispozant al bacteriemiilor cu streptococi viridans. În 1978 a fost raportată prima septicemie determinantă de streptococi viridans la un copil cu cancer, iar în 2004 incidenţa bacteriemiilor cu streptococi viridans la pacienţii cu afecţiuni maligne a fost de 5% (7). În lotul studiat am întâlnit un singur episod bacteriemic determiant de *S. salivarius* (2,5%), la o pacientă cu mielom multiplu, care nu primise anterior antibioticoprofilaxie.

Severitatea afectării mucoaselor este un factor predispozant pentru bacteriemii cu anaerobi. Acestea sunt de obicei polimicrobiene, iar incidenţa lor scăzută la pacienţii leucemici se poate datora şi utilizării de rutină a antibioticelor active asupra bacteriilor anaerobe (8). La 2 pacienţi (5%) cu leucemie acută şi neutropenie am izolat bacterii anaerobe; chimioprofilaxia în aceste cazuri cuprindea o β-lactamină şi un aminoglicozid.

Dintre factorii predispozanţi ai infecţiilor fungice sistemice des citaţi sunt: neutropenia prelungită peste 3 săptămâni, presiunea selectivă a antibioticoterapiei asupra microbiotei rezidente, prezenţa cateterelor venoase centrale, colonizarea cu *Candida spp*. În 1988 cei mai frecvenţi fungi izolaţi erau *Candida albicans* şi *Aspergillus fumigatus*. În anii următori s-a observat o modificare a spectrului etiologic al infecţiilor fungice prin creşterea prevalenţei infecţiilor determinate de speciile de *Candida* non-*C. albicans* şi a emergenţei altor fungi (*Fusarium, Scedosporium, Penicillium marneffei*, Zygomycete, *Paecilomyces spp*., *Alternaria spp*., *Trichosporon spp*) (5,9,10). Din cele 4 episoade fungemice depistate (10%), 2 au fost determinate de *Candida* non-*C albicans* şi 2 de fungi filamentoşi (*Scedosporium spp, Alternaria spp*); în 3 din cele 4 cazuri pacienţii aveau leucemie acută, neutropenie şi primiseră antibioticoprofilaxie.

Aproape toate genurile de bacterii, aerobe şi anaerobe, au fost izolate în stadiul de formă L din septicemii şi bacteriemii (1). De aceea s-a speculat că, atunci când un pacient infectat devine febril, patogenul circulă în sânge în stadiul de formă L, indiferent de situsul de infecţie. Pe de altă parte, depistarea bacteriemiei nu implică întotdeauna infecţie semnificativă clinic. Mattman LH (1) citează cazul unui pacient care a prezentat hemoculturi pozitive cu *S mutans* în stadiul de formă L, asociate cu episoade febrile şi fenomene digestive. Simptomatologia lui s-a ameliorat atunci când laptele a fost scos din alimentaţie. Aceste date sugerează că bacteriile dintr-un intestin inflamat pot trece în sânge în stadiul de formă L. În 2001 Woo P et al (11) au evidenţiat că aproximativ un sfert din "hemoculturile negative" recoltate de la pacienţii febrili neutropenici, sunt determinate de bacterii cu perete defectiv. Majoritatea acestor bacterii (85%) au fost gram-pozitive; 80% din pacienţii de la care s-au izolat forme L au primit anterior recoltării hemoculturii β-lactamine sau vancomicină. În studiul nostru, la 95% din pacienţii cu hemoculturi pozitive li s-a administrat antibioticoterapie anterior recoltării hemoculturii (care constant a inclus o β-lactamină). Am izolat 23 bacterii cu perete defectiv (57,5% din totalul izolatelor), dintre care 9 ireversibile la forma de creştere normală şi 14 revertanţi (6 coci gram-pozitivi, 5 bacili gram-pozitivi, 3 bacili gram-negativi), obţinând astfel un procent asemănător de bacterii gram-pozitive obţinute prin reversia formelor L iniţiale (78,57%), cu cel comunicat de Woo P et al (12). Revertanţii au corelat semnificativ statistic doar cu bacilii gram-pozitivi ($p<0,05$), explicând astfel, în parte, procentul crescut de bacili gram-pozitivi izolaţi (12,5%). În cazul corelării antibioticoprofilaxiei cu categoriile microscopice, am obţinut un $p=0,097$ pentru formele L, ceea ce arată că această corelaţie tinde să devină semnificativă statistic dacă am creşte numărul pacienţilor investigaţi.

CONCLUZII

Implicarea formelor L în patologia infecţioasă rămâne încă o problemă controversată. Deoarece bacteriile cu perete defectiv nu îndeplinesc în întregime primul şi al treilea postulat al lui Koch, mulţi microbiologi nu sunt convinşi de capacitatea lor de a produce leziuni gazdei. Însă, postulatele lui Koch nu au putut fi aplicate iniţial nici holerei, leprei sau hepatitelor, în ciuda evidenţelor indirecte că aceste boli aveau origine infecţioasă (12). În această situaţie mult mai precaut ar fi să luăm în considerare posibilitatea că formele L pot produce boli prin mecanisme care nu sunt încă complet înţelese. În viitor, ar trebui să ne propunem să eradicăm ambele populaţii de bacterii, cu perete defectiv şi cu perete integru, şi să observăm dacă această abordare modifică rezultatul bolii. Schemele terapeutice ar trebui să cuprindă combinaţii de antibiotice bactericide şi bacteriostatice, deoarece fără utilizarea antibioticelor care să înlăture ambele variante ale populaţiilor bacteriene, implicarea formelor L în patogeneză ar rămâne nedemonstrată (12). Studii viitoare ar trebui să clarifice în relaţia cost-beneficiu, dacă mediile osmotic protectoare ar trebui încorporate în sistemul de rutină al hemoculturilor.

Acest studiu a fost finanţat prin grantul CNCISIS nr 1219.

BIBLIOGRAFIE

1. Mattman LH. *Cell wall deficient forms. Stealth Pathogens*. 3rd ed. London, New York: CRC Press, 2000, 91-101, 105-113.
2. Bültzingslöwen I. Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. *Oral Microbiology and Immunology* 2003; 18 (5): 105-113.
3. Tancrede CH. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 1985; 152 (1): 99-103.
4. Ellis M. Preventing microbial translocation in haematological malignancy. *Br J Haematol* 2004; 125: 282-193.
5. Zinner HS. New pathogens in neutropenic patients with cancer: an update for the new millennium. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; 16: 97-101.
6. Wisplinghoff H. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (9): 1103-1110.
7. Lyytikainen O. Nosocomial bloodstream infections due to viridans streptococci in haematological and non-haematological patients: species distribution and antimicrobial resistance. *JAC* 2004; 53: 631-634.
8. Mathur P. Letter to the Editor: Anaerobic bacteremia in pacients with hematologic malignancies. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 147.
9. Walsh TJ. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (1): 48-66.
10. Lionaskis MS. The significance of blood cultures positive for emerging saprophytic moulds in cancer pacients. *Clin Microb Infect* 2004; 10 (10): 922-926.
11. Woo PCY, Wong SSY, Peggy NL et al. Cell-wall-deficient bacteria and culture-negative febrile episodes in bone-marrow-transplant recipients. *Lancet* 2001; 357: 675-679.
12. Onwuamaegbul ME, Belcher RA, Soare C. Cell Wall-deficient Bacteria as a Cause of Infections: a Review of the Clinical Significance. *J Int Med Res* 2005; 33 (1): 1-20.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

CERCETĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE PRIVIND EVOLUŢIA CAZURILOR DE RUBEOLĂ RAPORTATE ÎN COLECTIVITĂŢI DE ASISTENŢĂ MEDICO-SOCIALĂ A COPIILOR

Oana-Carmen Costan[1], Alina Manole[2], Mioara Matei[2], Elena Duca[3]
1 Direcţia de Sănătate Publică Botoşani
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3 Direcţia de Sănătate Publică Iaşi

CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH ON THE EVOLUTION OF RUBELLA CASES RECORDED IN SOME COLLECTIVITIES OF INSTITUTIONALIZED CHILDREN (Abstract): Authors present the results of a retroprospective study to assess the number of rubella cases recorded in medical social assistance units for children, in two districts of Moldavia, Romania, between 1993-2003. The age distribution highlighted a predominance of 11-19 age groups in Botoşani and 5-14 in Iaşi; and sex distribution, a predominance in females, but with no significant difference. The rubella epidemic peak of year 2003 was observed in both districts. The necessity of Immunization National Program spreading for rubella and rubella congenital syndrome prevention is a reality, taking into consideration the high incidence of this disease in institutionalized children also. **Key words**: RUBELLA, VACCINE, INCIDENCE, INSTITUTIONALIZED CHILDREN

Infecţia cu virusul rubeolei (VR) în timpul gravidităţii, în funcţie de perioada de organogeneză în care survine primoinfecţia, implică un interes deosebit din cauza malformaţiilor congenitale severe pe care le poate determina (1,2,3,4).

Transmiterea VR se realizează în familii şi colectivităţi de preşcolari şi şcolari, prin intermediul secreţiilor nazofaringiene. Contactele directe interumane, favorizate de aglomeraţii, frecvent întâlnite în unităţile de asistenţă medico-socială şi medico-sanitară, permit diseminarea VR.

Datorită existenţei a numeroase forme subclinice de boală, intensitatea variatelor manifestări ale procesului epidemiologic nu poate fi evaluată decât parţial, ele depinzând de vârstă, zonă geografică şi de programul de imunizări aplicat (5,6,7).

În anul epidemic 2003, la Biroul Regional al OMS pentru Europa, au fost raportate 304.320 cazuri de rubeolă, dintre care 120.377 (40%) din România.

Obiectivul propus de OMS, de eliminare a rubeolei şi a sindromului rubeolei congenitale în Europa, poate fi atins prin aplicarea Programului de Supraveghere şi Control (8,9,10).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul clinico-epidemiologic retroprospectiv a evaluat comparativ cazurile de rubeolă pe ani, grupuri de vârstă şi sex, raportate în colectivităţi pentru supravegherea medico-socială a copiilor din judeţele Iaşi şi Botoşani. Datele au fost culese prin fişe de anchetă epidemiologică. Prelucrarea şi interpretarea rezultatelor au fost

realizate utilizând metode epidemiologice clasice, statistice şi matematice, precum şi prin programe computerizate.

REZULTATE

În judeţul Botoşani, rubeola a înregistrat ascensiuni epidemice în 1998 şi 2003, corespunzând situaţiei de la nivel naţional. În anul epidemic 2003, incidenţa a fost de $1052,5\%_{000}$ locuitori (11).

Au fost luate în studiu trei centre de plasament (CP), cu un efectiv total de 215 copii, cu vârste cuprinse între 1 şi 18 ani. Numărul total de bolnavi a fost de 81 (37,67%).

În anul epidemic 2003, a fost înregistrat şi în acest judeţ un număr mai mare de cazuri de rubeolă, comparativ cu ceilalţi ani luaţi în studiu (58,02% faţă de 23,45% în 1995). Perioada luată în studiu a cuprins şi ani (1994 şi 1995) în care nu s-a înregistrat nici un caz de rubeolă în două dintre CP din Botoşani, respectiv CP 1 şi 2.

Repartiţia cazurilor de rubeolă înregistrate a arătat o predominanţă la sexul feminin (52,62%). În CP 1 şi CP 3 au predominat îmbolnăvirile la sexul masculin (75,0%, respectiv 85,71%), iar în CP 2, la feminin (100%) (tab. I, fig. 1).

În judeţul Iaşi, incidenţa rubeolei a fost, în perioada 1993-2003, similară cu cea de la nivel naţional (769%ooo), cu o ascensiune epidemică în 1998 şi 2003.

Au fost evaluate cazurile de rubeolă din şapte CP, din care, în momentul actual, patru nu mai funcţionează. Studiul clinico-epidemiologic retrospectiv a fost efectuat pentru anul epidemic 2003.

Astfel, numărul total de copii în toate CP luate în studiu a fost de 1140. Dintre aceştia, s-au îmbolnăvit de rubeolă 249 (21,84%) din care 118 cazuri (47,39%) la sexul masculin şi 131 (52,62%) la feminin (tab. II, fig. 2), cu o diferenţă între cele două grupuri nesemnificativă statistic ($p=0,05$).

Vârsta cazurilor de rubeolă a fost cuprinsă între <1-21 ani. Cele mai multe îmbolnăviri au fost înregistrate în CP 1, cu 92 cazuri (67,15% din efectivul total de copii), apoi în CP 4 (55,0% cazuri din efectivul total al CP). În CP Clunet (centru

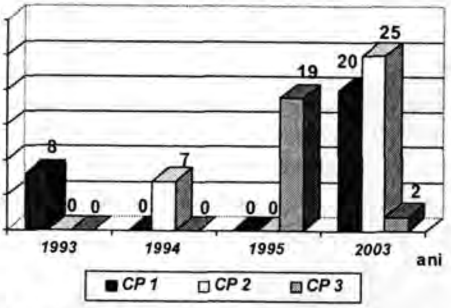


Fig. 1. Repartiţia anuală a numărului de cazuri de rubeolă înregistrate în trei centre de plasament din judeţul Botoşani, în perioada 1993-2003

TABELUL I

Repartiţia numărului de cazuri de rubeolă raportate în unităţi de asistenţă medico-socială din judeţul Botoşani, în perioada 1993-2003

Unitatea	Efectiv anual	Vârsta (ani)	Sexul		Foşti bolnavi		Ani în care s-au raportat cazuri de rubeolă			
			masculin	feminin	Nr.	%	1993	1994	1995	2003
CP 1	50	6-18	21	7	28	56,00	8	0	0	20
CP 2	75	11-18	0	32	32	42,66	0	7	0	25
CP 3	90	1-18	18	3	21	23,33	0	0	19	2
Total	215	-	39	42	81	37,67	8	7	19	47

CP 1 - Centrul de Plasament „Elena Doamna"; CP 2 - Centrul de Plasament „Prietenia"; CP 3 - Centrul de Plasament „Sfântul Spiridon"

TABELUL II

Repartiţia numărului de cazuri de rubeolă raportate în unităţi de asistenţă medico-socială, în judeţul Iaşi, în anul 2003

Unitatea	Efectiv actual	Vârsta (ani)	Foşti bolnavi		Sexul	
			Nr.	%	Masculin	Feminin
CP 1 *	137	5-14	92	67,15	45	47
CP "I. Holban"	266	7-18	39	14,66	15	24
CP 4 *	120	1-7	66	55,00	34	32
CP „Dr.Clunet" *	30	< 1 –14	14	46,66	7	7
CP Bogdăneşti	87	7-15	31	35,63	14	17
CP Budăi *	500	7-21	7	1,40	3	4
Total	1140	-	249	21,84	118	131

* Centre de Plasament inexistente în momentul actual

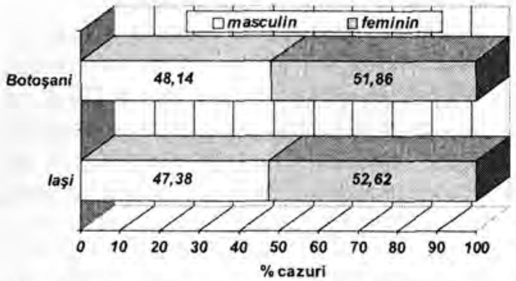


Fig. 2. Repartiţia pe sex a cazurilor de rubeolă raportate în unităţi de asistenţă medico-socială pentru copii din judeţele Iaşi şi Botoşani, în perioada 1993-2003

inexistent în momentul actual) s-a constatat că aproximativ jumătate din efectivul de copii, cu vârsta între < 1-14 ani s-a îmbolnăvit de rubeolă în anul 2003, în CP Bogdăneşti, 36,63% din efectiv şi în CP Budăi doar 1,4% (tab. II).

În toate CP luate în studiu pentru judeţul Iaşi s-a constatat o uşoară predominanţă a îmbolnăvirilor la sexul feminin, cu excepţia CP „Dr. Clunet" unde repartiţia a fost de 50% la ambele sexe şi CP „I. Holban" în care fetiţele au fost mai afectate (24 cazuri - 61,53%) decât băieţii (15 cazuri - 38,47%).

DISCUŢII

Studiul nostru retroprospectiv, clinic şi epidemiologic, asupra cazurilor de îmbolnăviri prin rubeolă, efectuat în perioada 1993-2003, pe două loturi de copii asistaţi în unităţi medico-sociale, din judeţele Botoşani şi Iaşi, a arătat faptul că epidemiile de la nivel naţional şi judeţean au afectat şi colectivităţile închise, remarcându-se ascensiuni epidemice în anii 1998 şi 2003.

Grupurile de vârstă cele mai implicate au fost 11-18 ani în CP din judeţul Botoşani şi 5-14 ani, în cele din Iaşi, grupuri care reprezintă, la fel ca şi în colectivităţile deschise de copii, un fond important de receptivi pentru virusul rubeolei. Constatări similare privind această particularitate a procesului epidemiologic al rubeolei au fost menţionate şi în lucrările altor autori (2,9).

În ambele loturi de copii din centrele de plasament luate în studiu, repartiţia pe sex a evidenţiat o uşoară predominanţă a cazurilor de rubeolă la sexul feminin, dar cu o diferenţă nesemnificativă statistic faţă de masculin ($p=0,05$). Această constatare arată necesitatea introducerii vaccinării antirubeolă prin Program Naţional de Imunizări, începând cu vârsta de 1 an, atât la fetele, cât şi la băieţii din colectivităţile asistate medico-social. Observaţii asemănătoare asupra repartiţiei cazurilor de rubeolă, precum şi a necesităţii extinderii prevenţiei specifice a rubeolei, prin vaccinarea tuturor copiilor, au fost prezentate şi de alţi cercetători (3,6,7).

CONCLUZII

Studiul clinico-epidemiologic retroprospectiv privind cazurile de rubeolă înregistrate în colectivităţi de asistenţă medico-socială a copiilor a evidenţiat faptul că îmbolnăvirile în CP din cele două judeţe luate în studiu (Botoşani şi Iaşi) au fost în număr ridicat şi urmăresc ascensiunile epidemice de la nivel judeţean şi naţional, cu o uşoară predominanţă la grupul de vârstă 5-14 ani, cu diferenţe nesemnificative între sexe.

Extinderea Programului Naţional de Imunizări, incluzând şi vaccinarea anti-rubeolă, este necesar a se lua în consideraţie incidenţa crescută a rubeolei şi în colectivităţile de asistenţă medico-socială a copiilor, precum şi faptul că agentul etiologic este deosebit de teratogen, asigurându-se astfel obiectivul OMS de eliminare în Europa, până în anul 2010, a rubeolei şi a formei sale congenitale.

BIBLIOGRAFIE

1. Gershon AA. Rubella virus (German measles). In: Mandell GL, Dolin R, Bennetts JE editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. vol II. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000, 1708-1714.
2. Grangeot-Keros L. Virus de la rubéole. In: Denis Fr editor. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Ed. John Libbley Eurotext, 1999, 345-365.
3. Parent du Chatelet I, Bouraoui L, Six C, Levy-Bruhl D. Surveillance de la rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France metropolitaine en 2002 à travers le réseau Rénarub. *BEH* 2003; 1: 9-12.
4. *** *Instrucţiuni privind sistemul de supraveghere a cazului suspect de sindrom rubeolic congenital în teritoriu.* Ministerul Sănătăţii, Direcţia Generală de Sănătate Publică; Ordin 43182/15.09.1999.
5. Azoicăi D. Rubeola. In: Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile.* Iaşi: Ed. Polirom, 2002, 193-201.
6. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R et al. Control of rubella and congenital rubella syndrome in developing countries. *WHO Bull OMS* 1997; 75: 69-80.
7. Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA editors. *Vaccines.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1999, 409-428.
8. *** Progrès vers l'élimination de la rougéole et la prévention de la rubéole congénitale dans la Région Européenne, 1994-2004. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 8: 66-71.
9. Bakshi SS, Cooper LZ. Rubella and mumps vaccines. *Pediatr Clin N Am* 1990; 37 (3): 651-668.
10. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA et al. Measles, mumps and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps: *MMWR* 1998; 47 (RR-8): 1-57.
11. *** *Anuarul de statistică sanitară 2004.* CCSSDM. M.S. Bucureşti, 2005.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

ABORDARE MULTIDISCIPLINARĂ ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL PIOMIOZITEI

Maria Puşchiţă[1], **Gh. Ciobanu**[2], **Oana Amza**[3]
Universitatea de Vest "V. Goldiş" Arad
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Medicină internă şi Cardiologie
2 Clinica de Radiologie
3 Medic primar radiolog Euromedic Arad

MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN PYOMYOSITIS EARLY DIAGNOSIS (Abstract): Pyomyositis is a disease characterized by primary bacterial infection of the skeletal muscles of lower limbs and thorax. It is a very rare disease (100 cases in USA in the last 20 years) but with an increasing occurrence especially among patients with AIDS in an advanced stage or in association with other pathologic conditions like diabetes mellitus, cancer, connective tissue diseases or hematological disorders, long usage of corticosteroid drugs. We are hereby showing the case of a 46 year-old female who presented difficult problems of differential diagnosis until final diagnosis was established. Her life was saved due to an exemplary interdisciplinary collaboration and by using an extremely useful imaging method for musculoskeletal pathology - IRM. The IRM protocol: coronal and axial T2 weighted SE, coronal and axial T1 weighted SE, axial and coronal T2 weighted + Fat Sat was comprehensive and conclusive. The imaging diagnosis established the presence and extension of the muscle abscess, leading to an efficient drainage. After the surgery, the repeated IRM confirmed the drainage efficiency. Unlike the French literature which claims that the muscle abscesses are secondary to a primary center, in this case, and in accordance with Anglo-Saxon literature, the muscle abscess was primary, in absence of any other center of infection. **Key words**: PYOMYOSITIS, IRM, THERAPEUTIC EMERGENCY, COMPLETE MANAGEMENT, MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Piomiozita este o afecţiune caracterizată printr-o *infecţie primară bacteriană a muşchilor scheletici mari* ai extremităţilor inferioare şi a muşchilor trunchiului, neobişnuit de rară până în ultimul timp (100 cazuri descrise în SUA în ultimii 20 ani) dar recunoscută cu o *frecvenţă în creştere*, în special la pacienţii cu SIDA în stadiu avansat, sau asociind alte boli ca diabetul zaharat, consumul de corticosteroizi, boala canceroasă, boli ale ţesutului conjunctiv şi diverse boli hematologice.

Pornind de la *dificultatea stabilirii unui diagnostic pozitiv*, dar mai ales al unui diagnostic diferenţial, subliniem *importanţa investigaţiilor* imagistice extrem de valoroase *pentru suferinţele musculo-scheletale*, superioare CT-lui, *IRM* având posibilitatea realizării prin incidenţe axiale, sagitale şi coronale, *evaluarea prezentei leziuni, extensia acesteia şi evidenţierea leziunilor la distanţă*.

Colecţiile lichidiene pot fi deosebite de edemul însoţitor *orientând drenajul chirurgical sau percutan*.

Piomiozita, infecţie acută bacteriană a muşchilor ce duce ulterior la formarea de abcese poate fi un diagnostic dificil. În faţa unui ansamblu de *semne locale de cele mai multe ori discrete* şi *semne generale ale unui tablou septic* se impune o *urgenţă terapeutică*.

Cunoscându-se evoluţia bolii în 3 stadii clinice (invaziv, supurativ, septicemic), cu insuficienţă organică multiplă şi în 1 % din cazuri fatală, *se impune un program de management complet* cu ivestigaţii paraclinice adecvate şi la timp efectuate, colaborare interdisciplinară , alături de terapie complexă medico-chirurgicală, *schimbând radical evoluţia clinică a pacienţilor.*

PREZENTARE DE CAZ

Pacientă de *46 de ani* fără AHC şi APP semnificative se internează prin transfer de la un spital teritorial.

Afecţiunea *debutează în plină stare de sănătate aparentă* după un *efort fizic* intens şi prelungit cu 8 zile înainte de prezentare în clinica noastră.

La debut pacienta prezintă durei lombare drepte şi la nivelul membrului inferior drept, interpretată fiind ca o *discopatie lombară* cu *lombosciatică acută* şi tratată cu miorelaxante, antiinflamatoare iniţial nesteroide, iar pentru că simptomatologia se accentuează cu moderată impotenţă funcţională se asociază *antiinflamatoare steroidiene*. De menţionat faptul că la domiciliu, înainte de a fi deplasată la spital, pacienta primeşte intramuscular o injecţie i.m. cu Algocalmin.

După cca 6 zile de tratament, pacienta prezintă o tumefacţie accentuată la nivelul membrului inferior respectiv, cu mărirea semnificativă a circumferinţei gambei şi coapsei (nu avea semnul Homans pozitiv însă), motiv pentru care pacienta a fost diagnosticată ca o *tromboflebită acută* şi se instituie terapie anticoagulantă cu Heparină.

Între timp, pacienta prezintă o *influenţare a stării generale* cu *subfebrilitate*, astenie marcată, *dureri musculare* la nivelul ambelor membre inferioare dar şi superioare, *scăderea rapidă a forţei musculare*, cu marcată impotenţă funcţională, cu imposibilitatea menţinerii ortostaţiunii, *tahicardie, dispnee uşoară*, motiv pentru care se ia legătura de urgenţă cu clinica noastră pentru transfer.

La internare ne găseam în faţa unei paciente cu stare generală influenţată, cu fenomenele descrise mai sus, dar de data aceasta cu ambele membre inferioare tumefiate, intens sensibile la palparea superficială şi profundă, în tensiune, livedo reticularis, o zonă infiltrată, roşietică iniţial în regiunea fesieră stângă, ce nu dădea imaginea unui abces nici măcar în fază de colectare.

Paraclinic: *VSH crescut* (92, 120/h), *leucocitoză* (21 000/mmc), Hb12,7, 9,5 6,7 11,9), Ht (37%, 27%, 19,6%, 35%), *azotemie* (16,9 - 23,6 - 4,9 mmol) creatinină (97, 129, 93, 52 mmol), *calcemie scăzută* (1,8), proteine totale scăzute (5,1) Transaminazele serice uşor crescute pe parcurs (53, 86 TGO), (57, 31 TGP); discrete creşteri ai *CPK* pe parcurs (234). Examen de urină *A* +, glicemie normală (4,99), LDH uşor crescut (91, 31).

Rx. Toracic şi EKG normale. *Ecografia abdominală* normală.

EcoDoppler vascular la nivelul coapsei evidenţiază un *edem muscular difuz* care îngreunează mult examinarea şi multiple *zone anecogene* cea mai mare fiind de 23/12 mm, localizată *în masa musculară a membrelor i*nferioare, nevascularizate. Ax venos femuro-popliteu permeabil bilateral. Edemul muscular maschează vizualizarea venelor gambei.

Se impune o puncţie în regiunea fesieră cu zonă infiltrată, roşietică la suprafaţă, extrăgându-se un conţinut de ţesut necrotic care determină chirurgul să incizeze şi să evacueze cantitate mare de ţesut necrotic, care la examenul becteriologic evidenţiază prezenţa de stafilococ aureu şi câteva colonii de streptococ β hemolitic. La intervale scurte aceste zone de eritem şi tumefacţie musculară au apărut în diferite zone ale coapsei şi gambelor.

Examenul bacteriologic din secreţia din vârful cateterului venos central evidenţiază prezenţa bacteriemiei cu stafilococ alb hemolitic.

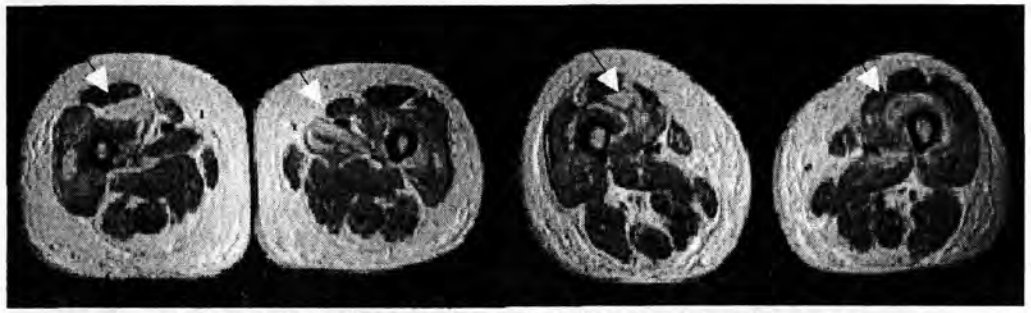
Ne găseam în faţa unei paciente cu sindrom inflamator (SIRS) cu febră, 39-40 grade C, tahicardie peste 90/min, tahipenee peste 24 respiraţii/min, leucocitoză peste 12 000/mmc, care alături de evidenţierea agentului infecţios punea problema de sepsis.

Examinarea IRM a adus informaţii precise privind localizarea colecţiilor purulente, extinderea acestora şi eficienţa drenajului chirurgical.

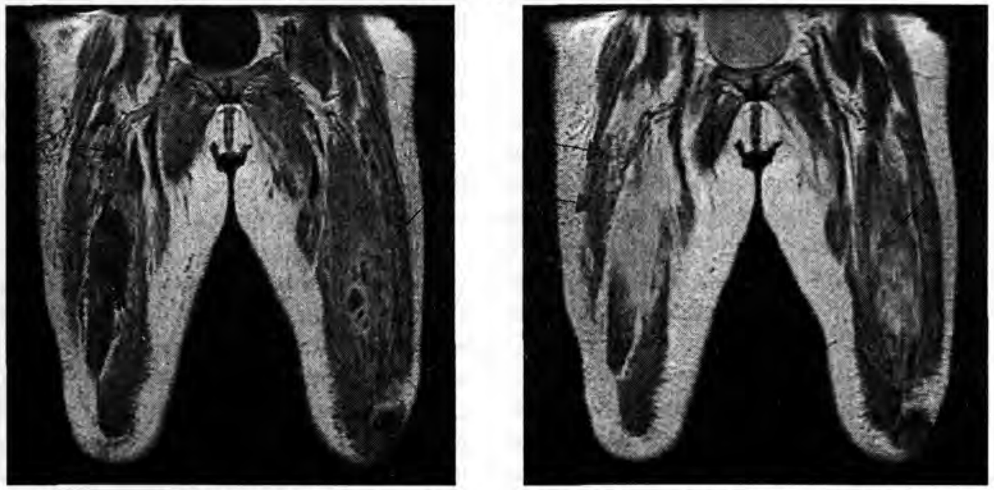
Rezultatul examinării IRM *preoperator* (fig 1 şi 2). În *secvenţele ponderate T2 coronal* se evidenţiază la nivelul unirii 1/3 superioare cu 1/3 -a medie o *imagine de hipersemnal* de 170/40/40 mm, *omogenă, cu pereţi cloazonaţi* şi cu o *bordură hipodensă în jur* situată în fascia muşchiului drept femural.

O altă imagine cu aceleaşi caracteristici cu dimensiuni 110/30/20 mm situată în fascia muşchiului vast lateral. Formaţiunea se situaează la 15 mm lateral de 1/3 medie a femurului drept. *Imaginea este în hiposemnal în secvenţa Coronal T1.*

În 1/3 superioară a coapsei stângi, sub vastul lateral o imagine în hipersemnal T2 cu dimensiuni maxime 98 /25/20 mm, septată, cu pereţi neregulaţi, care în secvenţa T1 este în hipersemnal.



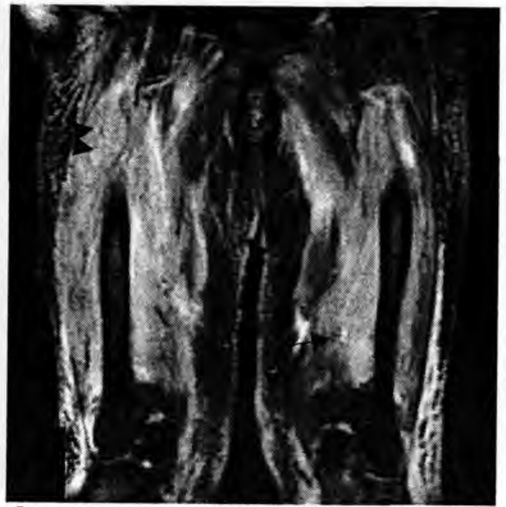
Imagini axiale ponderate T2 cu colecţii în hipersemnal în ambele coapse



Imagini Coronale T1 (colecţii în hiposemnal)

Imagini Coronale T2 (colecţii în hiposemnal)

Fig. 1. Examen IRM preoperator aprilie 2003



Secvenţă coronal T2 STIR (cu saturaţie de grăsime) ce demonstrează structuri osoase coapse bilateral indemne, fără epanşamente fluide intraarticular

Fig. 2. Examen IRM preoperator aprilie 2003

Terapia de susţinere a funcţiilor vitale, *antibioterapia* ţintită, alături de incizii şi contraincizii multiple cu *drenaj şi debridare digitală* de ţesut, succesive la diferite nivele, împreună cu o puternică susţinere psihică din partea medicilor, psihologului şi familiei ameliorează situaţia pacientei.

Posteoperator (fig. 3, 4):

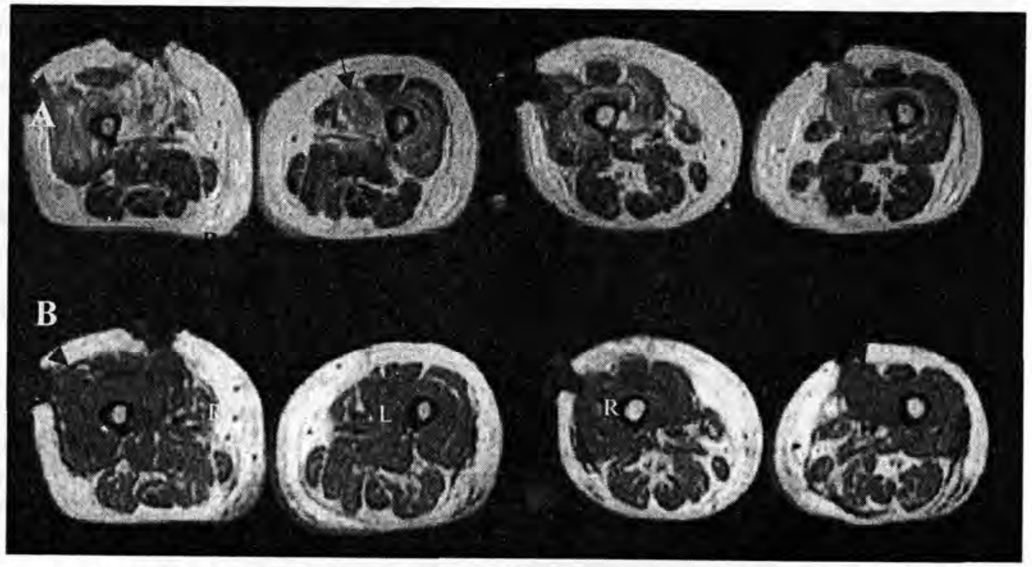
În secvenţele ponderate *Coronal T2 şi Coronal STIR*, la unirea 1/3 superioară cu 1/3 medie a coapsei se disting *două imagini de hipersemnal bine delimitate de fasciile muşchiului* drept femural şi vastului lateral cu dimensiuni maxime de 62/13/20 mm, uşor cloazonate.

Formaţiunea se situează la cca 15 mm lateral de compacta 1/3mii medii a femurului drept.

În 1/3 superioară a coapsei stângi, sub vastul lateral, o *imagine în hipersemnal T2 şi STIR de 77/15/14mm*, bine delimitată, fără edem în jur, situată anterior de 1/3 superioară a femurului. În *secvenţa T1 Coronal*, imaginile sunt în *hiposemnal*. Adenopatii inghinale bileteral.

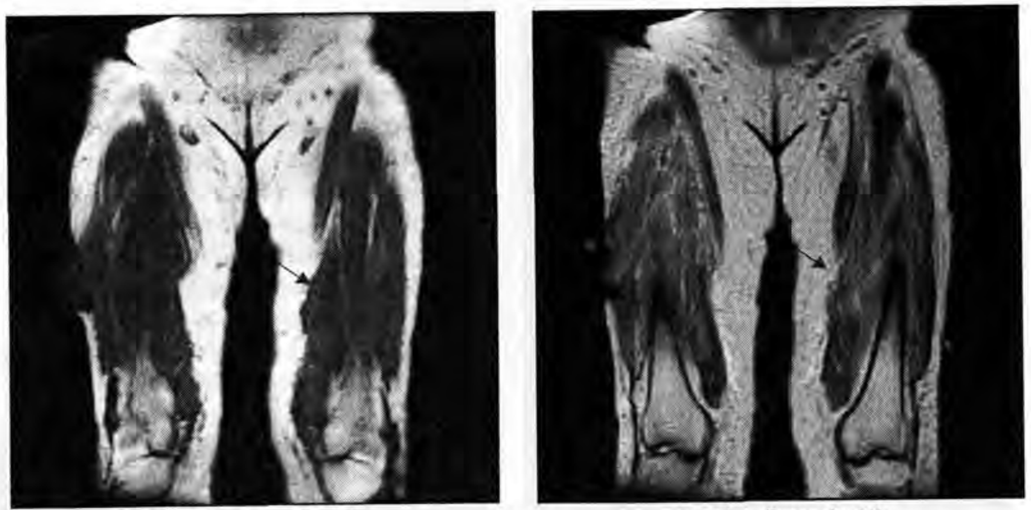
Zonă de lipsă de substanţă în ţesutul subiacent postoperator.

Faţă de examinarea anterioară, colecţiile lichidiene sunt mult mai reduse în suprafaţă şi volum.



Imagini axiale ponderate T2, T1 cu zone de lipsă de substanţă şi arii de hipersemnal (A) şi arii de hiposemnal (B) (colecţii drenate şi edem muscular postoperator)

Fig. 3. Examen IRM postoperator aprilie 2003



Imagini Coronale T1 Imagini Coronale T2

Fig. 4. Examen IRM postoperator aprilie 2003

DISCUŢII

Din punct de vedere *etiologic*, piomiozita este o *infecţie bacteriană* a muşchiului scheletic de obicei produsă de *Stafilococul aureu (90% din cazuri)*, ca şi în cazul nostru, caracterizată clinic prin febră, dureri musculare localizate şi sensibilitate musculară crescută. Alţi agenţi implicaţi pot fi : Streptococul, Escherichia coli, Gonococul, Yersinia, chiar leptospirele.

În 40% din cazurile descrise din zona temperată nu se decelează nici o afecţiune relevantă lucru pe care l-am semnalat şi în cazul prezentat.

Ca *afecţiuni predispozante* pot fi : diabetul zaharat (15% din cazurile prezentate), hepatopatiilie alcoolice, terapia cu corticosteroizi , deprimarea imunităţii în cazuri de SIDA sau HIV pozitivi, prezentând o activitate deficitară a PMN - lor urmând deficienţei imunităţii mediate celular, la consumatorii de droguri, leucemii, limfoame.

Nu se cunoaşte *patogeneza* exactă a bolii ; probabil este implicată o bacteremie trecătoare şi asimptomatică cu însămânţare într-o zonă musculară afectată în prealabil, sau rezultatul expresiei unei proteine bacteriene care ar determina localizare musculară. *Hemoculturile sunt pozitive în 5-35 %* din cazuri. De obicei la oameni există un *istoric de traumatism solicitant* al *grupelor musculare implicate*. Locul cel mai frecvent implicat este reprezentat de muşchii mari ai extremităţilor inferioare şi muşchii trunchiului.

Clinic sunt descrise 3 stadii : *invaziv* (debut subacut, cu febră variabilă, eritem şi tumefiere uşoară, sensibilitate locală ; zona prezintă o consistenţă lemnoasă nesuspectând o infecţie musculară) ; după cca. 10-20 de zile apar dureri musculare, sensibilitate crescută musculară, febră, tegument supraiacet cald, +/- eritem iar la aspiraţie apare conţinut purulent ; este vorba de *stadiul supurativ* ; *faza septicemică* fiind ultima poate antrena stare de şoc şi insuficienţă poliorganică.

Dacă literatura anglosaxonă piomiozita (*abcesul muscular primar*) apare ca o infecţie bacteriană a muşchiului în absenţa unui focar predispozant, în literatura franceză se insistă asupra *existenţei unui focar primar* care trebuie căutat. În cazul prezentat nu s-a semnalat nici un focar primitiv.

Diagnosticul diferenţial în faza iniţială a variat şi în cazul nostru de la discopatia lombară cu lombosciatică acută, la trombofl ebită, hematom muscular, abces intramuscular secundar injecţiei im administrate la domiciliu. Au fost excluse pe rând alte miopatii inflamatorii, infarctul muscular diabetic (mionecroua), TBC musculocheletal, sarcom de ţesut moale, metastaza unui carcinom tubar, leziuni granulomatoase din boala ghearelor de pisică, miopatia simptomatică din sarcoidoză (f. rară, cu ganglion în formă de stea, miozită acută sau cronică cu pieredre de masă musculară), tuberculoză, prin examenul clinic, paraclinic, biologic şi mai ales histopatologic.

Examenele de laborator : leucocitoza, enzimele de distrucţie musculară uşor crescute sub de 2 ori normalul (CPK), în zonele tropicale eozinofilie crescută, în situaţii grave cu rabdomioliză se semnalează chiar mioglobinurie.

Importanţa IRM-ului în stabilirea diagnosticului şi orientarea intervenţiilor chirurgicale pentru drenaj şi debridare în situaţia evidenţierii unui "sindrom de compartiment" tranşează şi diagnosticul diferenţial cu *dermohipodermita bacteriană necrozantă* (infecţie extensivă e ţesut subcutanat, cu necroză de ţesut conjunctiv şi adipos fără atingerea aponevrozei superficiale) şi *fasciita necrozantă* (o atingere mai profundă cu necroza aponevrozei superficiale şi extensia leziunii la nivel superficial şi secundar palnurile subiacente), infecţii rare, cu mortalitate crescută de 20% la 30%.

Urmarită la 2 ani după momentul descris, starea pacientei este foarte bună.

CONCLUZII

Piomiozita este o afecţiune caracterizată printr-o *infecţie primară bacteriană a muşchilor scheletici mari* ai extremităţilor inferioare şi a muşchilor trunchiului, neobişnuit de rară, recunoscută cu o *frecvenţă în creştere*, în special la pacienţii cu SIDA în stadiu avansat, sau asociind alte boli ca diabetul zaharat, consumul de corticosteroizi, boala canceroasă, boli ale ţesutului conjunctiv şi diverse boli hematologice.

Subliniem *importanţa investigaţiilor imagistice (IRM)* extrem de valoroase pentru suferinţele musculo-scheletale permiţând *evaluarea* prezentei leziuni, *extensia* acesteia şi *evidenţierea leziunilor la distanţă*, orientând drenajul chirurgical sau percutan, permiţând *diagnosticul diferenţial* cu alte afecţiuni rare dar extrem de important a fi diagnosticate în timp şi *stadiu precoce*, *evitând erori terapeutice* şi adaptând un *tratament adecvat*.

Examenul local repetat la intervale apropiate este indispensabil. În asemenea cazuri nu trebuie evitat în a *antrena întreaga echipă medico-chirurgicală asemenea cazuri survenind pe un teren particular.*

Tratamentul chirurgical este esenţial şi cu atât mai important cu cât punerea în evidenţă a leziunilor se face prcoce şi cu ajutorul IRM - ului.

BIBLIOGRAFIE

1. *** *Armstrong Infections Diseases*. 1st ed. New York : Mosby Inc, 2000.
2. Artime Diaz V, De Luis Perez MC, Garcia Zapico P. Pyomiositis : a case report and literature review. *Mapfre Medicina* 2003 ; 14 (1) : 66-70.
3. Christin L, Sarosi GA. Piomiositis in North America : Case reports. *Clin Infect Dis* 1992 ; 15 : 668.
4. Carol AW, Susan MK, Brian RS et al. Piomiositis in patients with human immunodeficiency virus : an unusual form disseminated bacterial infection. *Am J Med* 1991 ; 91 : 129.
5. Burgener FA, Tan RK, Meyers SP, Zaunbauer W. *Differential diagnosis in Magnetic Resonance Imaging*. Stutgart-New York : Thieme, 2002, 324-354.
6. Gordon BA, Martinez S, Collins A. Pyomiositis : characteristics at CT and MR imaging. *Radiol* 1995 ; 179 (3) : 659-664.

7. Larry MG, Stanley J. Obturator pyomiositis. *Orthopedics* 2000 ; 23 (4) : 383-384.
8. Hermann G, Abdel Wahab I, Miller T, Klein M, Leurs M. Tumor and tumor-like conditions of the soft tissue : magnetic resonance imaging features differentiating besing form malign masses. *Br J Radiol* 1992 ; 65 : 14-20.
9. Mandell CF. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. New York, Edinburg : Churchill-Livingstone Inc, 2000, 1058-1065.
10. Pathire MN, Beltran J. *Magnetic Resonance Imaging of muscle - musculo skeletal diseases.* Davos : Springer, 2001, 140-146.
11. Peterfy CG, Linares R, Steinback L. Recent advances in Magnetic Resonance Imaging of the musculo-skeletal sysem. *Radiol Clin N Am* 1994 ; 32 : 291-311.
12. Reimer P, Parizel PM, Stichnot F-A. *A Practical Approach Clinical M R Imaging.* Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 1999, 215-245.
13. *** *Schlossberg Current Therapy of Infections Diseases.* 2nd ed. New York : Mosby Inc, 2001, 71-72.
14. Westbrook C. *Handbook of MRI Tehnique.* London : Blackwell Publishing, 2002, 332-334.
15. Wiliams AS, Mark WL, Charles AK et al. Staphilococcal pymiositis in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1991 ; 90 : 595.
16. Wilkinson L. Role of ultrasound in musculoskeletal infections analysis of 8 patients in urban center. *Am Surg* 2000 ; 66 (11) : 1064-1066.

NOUTĂŢI

SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN - RISC DE STEATOZĂ HEPATICĂ

Este recunoscut că majoritatea pacienţilor cu apnee obstructivă în somn sunt supraponderali, fapt ce le conferă un risc crescut de încărcare grasă a ficatului cu dezvoltarea steatozei hepatice. Lawrence et al. şi-au propus să analizeze asocierea cu apneii în somn cu afectarea hepatică independent de indicele de masă corporală. La 163 de pacienţi normoponderali evaluaţi pentru apnee obstructivă în somn s-au determinat dimineaţa, la prima oră, aminotransferazele serice iar la pacienţii la care acestea au fost patologice s-a efectuat puncţie biopsie hepatică deasemenea dimineaţa. În funcţie de severitatea apneii pacienţii au fost grupaţi în trei loturi : 27% cu apnee severă (definită ca peste 50 de accese de apnee-hipopnee/oră), 52% apnee moderată sau absentă (acest ultim grup a reprezentat lotul martor). Se subliniază că au fost excluşi pacienţii care aveau iniţial valori patologice ale aminotransferazelor, cei care urmau tratamente cu potenţial hepatotoxic şi consumatorii de alcool (peste 20 g alcool/zi). Aminotransferazele au fost mult mai frecvent crescute la pacienţii cu apnee severă (32%) şi apnee moderată (18%) decât în grupul de control (8,6%). După analiza morfopatologică a fragmentelor hepatice s-a constatat că că pacienţii cu apnee severă au prezentat mai frecvent leziuni de steatoză, necroză lobulară şi fibroză decât pacienţii din celelalte două grupuri, iar analiza statistică a concluzionat că riscul de afectare hepatică dat de apnee este independent de indicele de masă corporală şi de vârstă. Mai mult autorii au constatat că la pacienţii cu apnee în somn hiperinsulinismul şi insulinorezistenţa sunt mai frecvente decât în lotul martor, iar după tratarea apneii se realizează reducerea aminotransferazelor şi a rezistenţei la insulină. Cu sublinierea că rezultatele trebuiesc privite sub rezerva lotului mic de pacienţi studiaţi, autorii consideră că hipoxia indusă de apneea în somn poate genera injurie hepatică, motiv pantru care la pacienţii cu hepatopatii cu etiologie neclară ar fi utile investigaţii pentru diagnosticul apneii în somn (Tanne F et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatol* 2005 ; 41 : 1290-1296).

Redacţia

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

DEXTROCARDIE DOBÂNDITĂ POSTPNEUMECTOMIE DREAPTĂ

V.N. Pârvulescu[1], D. Camen[2], L. Ioncică[3], Rodica Trăistaru[1], Gabriela Pârvulescu[4], Liliana Ionela Stănescu[5], Ecaterina Hriţcu[5], Zoia Stoica[1], M. Popescu[1], M. Petria[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova
1 Facultatea de Medicină
2 Policlinica Dr. Camen
3 Spitalul Filantropia Craiova
4 Cabinet Medicină de familie
5 Spitalul de Urgenţă Craiova

POST RIGHT PNEUMECTOMY DEXTROCARDY (Abstract) : The negative pressure achieved in the hemi thorax in the case of lung pneumectomy has consequences on the medistinum organ statics. This condition results through the other lung expansion. These changes are common, but limitative in adult lung pneumectomy. In the case of right lung pneumectomy, the mediastinum moves to the operated part and disturbs the function of the vessels and cavities with thin wall or low pressure (vena cava, right atrium). These aspects are not observed in the case of left lung pneumectomy. Taking this into consideration the authors present the case of a young woman with right lung pneumectomy, an intervention made in childhood, at ten years old. After sixteen years of evolution a serious mediastinum reshuffle was discovered, the heart was moved in the right hemi thorax, with a dextrocardia like aspect. This case is interesting because it raises positive and differential diagnosis problems - dextrocardia, associated disorders, serious complications. **Key words** : LUNG PNEUMECTOMY, CHILDHOOD, MEDIASTINUM RESHUFFLE, DEXTROCARDIA, CARDIOPULMONARY COMPLICATIONS

Prima pneumectomie a fost realizată în mai multe etape de către Macewen în 1895 la un caz de tuberculoză pulmonară şi empiem toracic. În 1910 Kummel a efectuat o pneumectomie pentru cancer pulmonar prin pensarea pediculului, dar pacietul a decedat în a şasea zi după operaţie. În 1930, Churchill, apoi Archibald în 1931 şi Ivanissevich au încercat extirparea unui plămân fără o rată de supravieţuire mai mare de câteva zile. Din 1930 datează prima pneumectomie stângă reuşită care a fost efectuată de Rodolf Nissen, în două trepte. În 1933 Graham şi Singer au raportat prima pneumectomie stângă în bloc pentru cancer pulmonar, urmaţi de Overhold care a raportat prima pneumectomie dreaptă în bloc încununată de succes la un pacient cu tumoră carcinoidă în 1935.

Extirparea unui plămân lasă un hemitorace gol ceea ce induce o presiune negativă la acest nivel. Efectele fizice ale presiunii negative se repercută asupra staticii organelor din mediastin, în mod direct, dar şi prin expansiunea compensatorie a celuilalt plămân. Astfel, în pneumectomia dreaptă, mediastinul se deplasează spre partea operată perturbând funcţia vasculară şi a cavităţilor cu pereţi subţiri şi presiune mică (vene cave, atriul drept) situaţie pe care nu o întâlnim, de obicei, în pneumectomia stângă.

Având în vedere că aceste modificări sunt obişnuite, dar limitate în cazul pneumectomiilor efectuate la adulţi, prezentăm un caz particular - o tânără adultă la care pneumectomia dreaptă s-a efectuat la vârsta de 10 ani pentru hipoplazie pumonară dreaptă şi bronşiectazie supurată.

CAZ CLINIC

Pacienta C.V.C., casnică, în vârstă de 27 ani, s-a prezentat după o intercurenţă respiratorie, pentru tuse seacă predominent nocturnă, dispnee la efort dar şi în repaus, nocturn, sugerând accesul dispneic de tip astmatic, frisonete şi dureri poliarticulare, simptome apărute de aproximativ o săptămână. Medicul de familie i-a prescris antibiotice cu spectru larg şi AINS (neprecizate de bolnavă). În afara pneumectomiei drepte pentru bronşiectazie supurată şi plămân drept hipotrofic, bolnavei i s-a efectuat cezariană şi apendicectomie în anul 2003.

Examenul obiectiv a evidenţiat: talia = 155 cm, greutatea = 48 kg.

Toracele asimetric cu cifoscolioză dorsolombară cu cicatrice latero-toracică dreaptă postpneumectomie; transmiterea vibraţiilor vocale normale pe hemitoracele stâng, diminuate pe dreapta; sonoritate crescută a hemitoracelui stâng ; raluri bronşice cu predominenţa sibilantelor pe aria pulmonară stângă. Aparat cardiovascular: puls central şi periferic 75/minut, zgomote cardiace mult estompate în regiunea precordială, bine auscultate posterobazal drept, tensiunea arterială 120/70 mmHg. Abdominal, cicatrice post apendicectomie în fosa iliacă dreaptă.

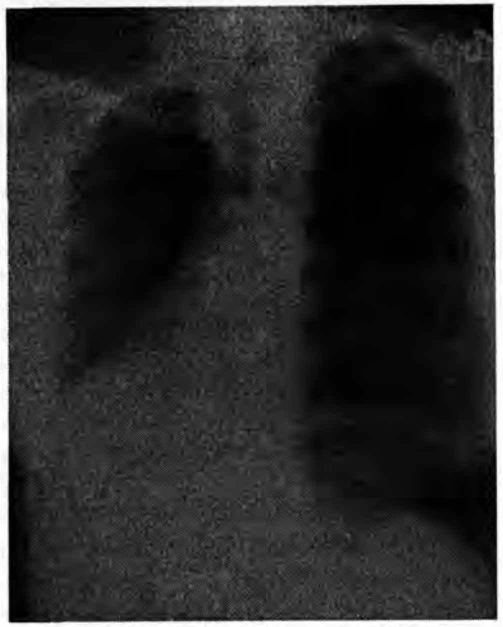
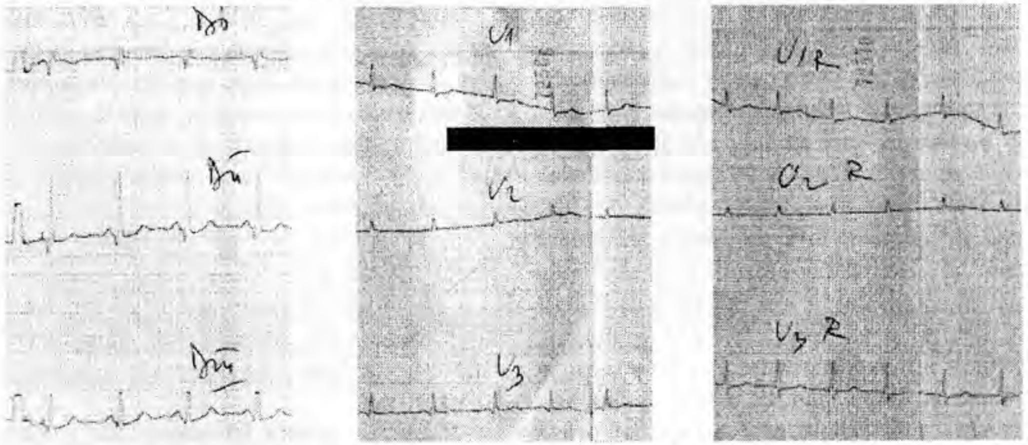


Fig. 1. Radiografia toracică P.A.

Examenul paraclinic evidenţiaza analizele uzuale în limite normale.

Radiografia cord pulmon este prezentată în fig. 1, având aspect de dextrocardie, hiperinflaţie stângă. De regulă, în dextrocardiile congenitale, pe întuneric, la ecran, radiologul spune pacientului: *întoarce-te cu faţa !*, deşi acesta este cu faţa la medic. *Tomografia computerizată* a precizat de asemenea, dextrocardia.



[redacted]

Fig. 2. a. Cord cu vârful înainte; b. R/s > 1 în V1 ; c. R/S în V1R

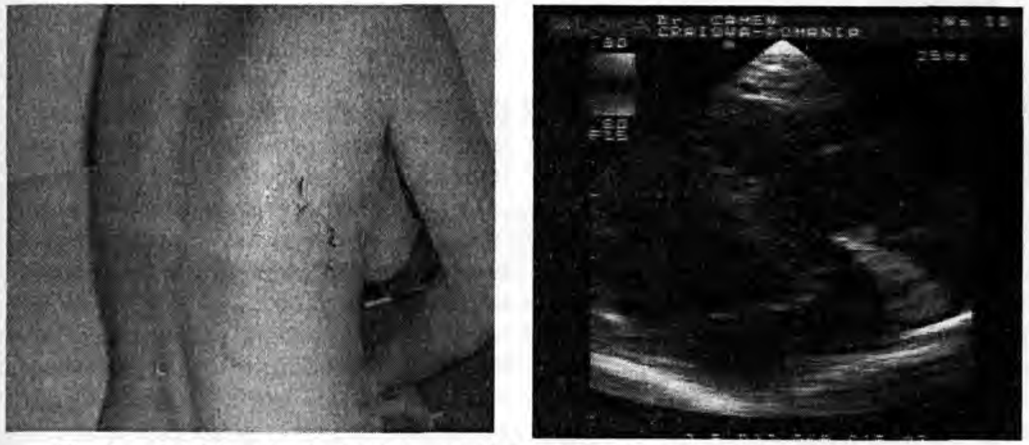


Fig. 3. a. Vârful cordului, vizibil înapoia liniei axilare posterioare ; b. Eco doppler color : insuficienţă pulmonară

Electrocardiograma: RS 72/min ; Axa QRS + 90^0 ; Aspect de Q în DI, DII, DIII (cord cu vârful înainte) ; complex de aspect qRs în V_1 şi qR până în V_6 (fig. 2 a,b,c).

Examenul ecografic abdominal – aspectul viscerelor normal, în schimb, subxifoidian dreapta s-a găsit fereastră pentru ecocardigrafie, care eşuase în tentativa examinării clasice, parastenal stâng si subxifoidian.

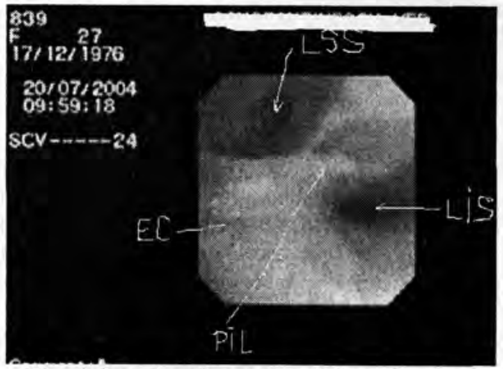
Examenul ecocardiografic: vârful cordului deplasat dincolo de linia axilară posterioară, vizibil prin fereastra notată cu 1 (fig. 3a), hipertrofia cavităţilor drepte, hipertensiune arterială pulmonară şi regurgitat tricuspidian (fig. 3b).

Examen alergologic şi PVF :

- teste cutanate uşor pozitive pentru acarieni şi mucegai ;
- PVF - disfuncţie ventilatorie mixtă predominent restrictivă accentuată.

Examenul bronhoscopic: cele două bronşii lobare stângi, ceea ce a exclus situsul inversus parţial (fig. 4). Ectaziile capilare descrise pot fi considerate semn indirect de hipertensiune arterială pulmonară.

Tratamentul iniţial a constat din antibiotice cu spectru larg (doxicilină 100 mg la 12 ore iniţial, apoi la 24 de ore o tabletă, după trei zile simptomatologia pulmonară neschimbându-se s-a adaugat gentamicină 80 mg de două ori pe zi pentru trei zile, etichetându-se boala ca o bronşită acută pe plămân unic). Dispneea de tip astmatic ne-a determinat să cerem testări alergologice şi efectuarea PVF care ne-au reorientat diagnosticul către astm bronşic extrinsec la debut, simptomatologia cedând la asocierea de miofilin şi corticosteroizi pe cale inhalatorie (becloforte).



[redacted]

Fig. 4. Imaginea bronhoscopică a celor două bronşii lobare stângi (LSS = lobara superioară stângă ; LSI = lobara inferioară stângă ; PIL = pinten interlobar ; EC = ectazii capilare)

DISCUŢII

Cazul prezentat înseamnă, pentru noi, o certă surpriză deoarece diagnosticul de dextrocardie congenitală, în contextul unui situs inversus parţial (limitat numai la torace), nu era exclus, fiind greu de crezut că inima, cu pericardul şi alte elemente anatomice de fixare, într-o evoluţie timp de 17 ani s-au deplasat atât încât au permis apariţia dextrocardiei dobândite. Tranşarea diagnosticului a facut-o fibrobronhoscopia care a arătat cele două secundare ale plămânului stâng. Cazul, rarisim după experienţa noastră şi a unor renumiţi cardiologi consultaţi, a pus probleme mai mult pentru diagnostic, prin particularităţile clinice, electrocardiografice, ecocardiografice decât probleme terapeutice, ultimele fiind rezolvate de reorientarea finală a diagnosticului formulat:

1. Dextrocardie dobândită secundară postpneumectomie dreapta;
2. Astm bronşic extrinsec la debut;
3. Disfuncţie pulmonară mixtă, predominent restrictivă;
4. Hipertensiune arterială pulmonară secundară;
5. Cord pulmonar cronic compensat;
6. Insuficienţă tricuspidiană gr II.

CONCLUZII

1. Pneumectomia efectuată în copilărie permite, prin dezorganizarea arhitectonicii toracice şi, prin expansiunea plămânului stâng, apariţia dextrocardiei dobândite.
2. Circulaţia pulmonară supraîncărcată prin ablaţia plămânului drept a indus hipertensiune arterială pulmonară, hipertrofie ventriculară dreaptă şi insuficienţă tricuspidiană.
3. Posibilitatea existenţei unui situs inversus parţial este eliminată prin examenul bronhoscopic ce identifică cele două bronşii lobare, pe stânga.
4. Simptomatologia pulmonară şi evidenţierea sensibilizării la alergeni subliniază posibilitatea asocierii asmului alergic pe plămân unic chirurgical, care agravează dispneea.
5. Evoluţia şi prognosticul bolilor cardio-pulmonare, existente în interdependenţă, depind de factorii ce agravează disfuncţia pulmonară mixtă, care va accentua hipertensiunea arterială pulmonară secundară şi va determina decompensarea cordului pulmonar cronic ("bolnavii trăiesc ca pulmonari şi vor deceda ca şi cardiaci").
6. Se impun măsuri de dispensarizare (management pe termen scurt - combaterea bronhoconstricţiei, iar pe termen lung - recuperarea capacităţii pulmonare şi circulaţiei pulmonare) pentru îmbunătăţirea speranţei de viaţă, deziderat realizat prin colaborarea dintre medicul de familie, pneumo-alergolog, kinetoterapeut, internist şi cardiolog.

BIBLIOGRAFIE

1. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest* 2002; 121: 1106-1110.
2. Groenendijk RP, Croiset van Uchelen FA, Mol SJ, de Munck DR, Roumen RM. Factors related to outcome after pneumonectomy: retrospective study of 62 patients. *Eur J Surg* 1999; 165 (3): 193-197.
3. Fuentes PA. Pneumectomy: historical perspective and prospective insight. *EUR J Cardiotorac Surg* 2003; 23: 439-445.
4. Kopec SE, Irwin RS, Umali-Torres CB, Balikian JP, Conlan AA. The postpneumonectomy state. *Chest* 1998; 114: 1158-1184.
5. Waters PF. Pneumonectomy. In: *Thoracic Surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1995, 844-848.
6. Yüksel M, Yildizeli B, Evman S, Kodalli N. Postpneumonectomy esophageal compression: an unusual complication. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 180-181.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MIOCARDITA DE HIPERSENSIBILIZARE - O SURPRIZĂ DIAGNOSTICĂ CAZ CLINIC

Doina Butcovan[1], Cătălina Arsenescu-Georgescu[2], Gabriela Omete[2], L. Macovei[2], G.I.M. Georgescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Morfopatologie
2 Centrul de Cardologie Iaşi

HYPERSENSITIVITY MYOCARDITIS, A SURPRISING DIAGNOSIS. CASE REPORT (Abstract): Hypersensitivity myocarditis is a rare morphoclinical entity that may cause sudden death through arrhythmia and cardiogenic shock. The focus of the paper is the histological evaluation of the cases to identify the death cause of a 50 year old patient, known to have suffered of hypertrophic cardiomyopathy, infective endocarditis and severe mitral regurgitation, case in which hypersensitivity myocarditis precipitated the evolution of the disease. The basis of the study was a complete cardiac evaluation including the morphological diagnosis on necropsy specimens. The paper shows that hypersensitivity myocarditis is a cause of sudden death through acute cardiac failure, and the setting of a precise morphological diagnosis is very important for an early targeted treatment. **Key words**: HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, HYPERSENSITIVITY, MYOCARDITIS

Miocardita este un proces inflamator al miocardului, care obişnuit are un debut brusc şi un istoric clinic scurt, de câteva zile la câteva luni. Tabloul clinic include o aritmie, cardiomegalie, o insuficienţă mitrală relativă etc. Ocazional, miocardita poate mima infarctul miocardic acut (IMA) şi poate cauza durere toracică (1). Etiologic, cele mai multe cazuri de miocardită sunt legate de agenţi infecţioşi, toxici, sau boli sistemice (2). Uneori, cauzele rămân obscure (miocardita idiopatică), iar unele cazuri din această categorie sunt produse prin mecanisme autoimune (miocardita de hipersensibilizare). Variate rapoarte sugerează că miocardita de hipersensibilizare (MHS) rezultă din sensibilizarea la medicamente, care includ sulfonamide, fenilbutazonă, şi altele (3). Diagnosticul se bazează pe un istoric de administrare a medicamentului şi prezenţa de manifestări de hipersensibilizare sistemice sau localizate, ce implică prezenţa infiltratelor interstiţiale cu eozinofile.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pacientă în vârstă de 50 de ani, cunoscută cu cardiomiopatie hipertrofică (CMH), a fost diagnosticată în martie anul curent cu endocardită infecţioasă (EI) şi insuficienţă mitrală severă. Sub tratament cu ampicilină, pacienta a dezvoltat un episod de fibrilaţie atrială, care a fost redus medicamentos, şi un sindrom de debit cardiac scăzut progresiv, care nu a răspuns la manevrele de resuscitare. Studiul a fost făcut pe baza unei evaluări cardiace complete incluzând un diagnostic morfologic pe piese necropsice.

REZULTATE

Evaluarea clinică, biochimică şi morfologică a cazului a relevat aspecte variate.

Clinic, pacienta a prezentat dureri epigastrice, dispnee, ortopnee, tensiune arterială nemăsurabilă.

Rezultatele examenului de laborator au fost: (a) în hemoculturi s-a izolat o bacterie gram pozitiv, cu perete defectiv (forma L); (b) anemie, leucocitoză cu neutrofilie, fără eozinofilie; (c) TGP - 581 ui, TGO - 890 ui, CK- 317 ui, LDH - 3429 ui. (d) creatinina - 2,5 mg%.

Ecocardiografia a relevat cavităţi ventriculare dilatate bilateral; SIV diskinetic, apex şi perete antero-lateral akinetice, în rest hiperkinezie severă; absenţa trombilor intracardiaci şi a revărsatului pericardic. S-a concluzionat o disfuncţie sistolică severă de ventricul stâng. Electrogramele repetitive, efectuate de mai multe ori pe zi, au evidenţiat tulburări de ritm şi conducere: (a) RS 75/min, BRS; (b) TV 110/min; (c) RS 60/min, cu ESV alternând cu ritm idioventricular accelerat 90/min.

Diagnosticul de deces a fost: Infarct miocardic antero-extensiv ?; Endocardită infecţioasă cu Abiotrophia adyacems pe valvă mitrală anterioară; Insuficienţă mitrală severă; Tahicardie ventriculară şi fibrilaţie ventriculară; Insuficienţă renală cronică acutizată; Anemie secundară; Stop cardiorespirator.

La necropsie, examenul macroscopic al cordului a arătat o hipertrofie severă caracteristică a septului interventricular (SIV), disproporţionată faţă de hipertrofia pereţilor ventriculari (hipertrofie asimetrică). Examenul microscopic a relevat: (a) leziuni cardiomiocitare specifice pentru CMH, ce au constat în dezorganizarea structurală a benzilor miocitare, a miocitelor şi miofibrilelor, şi fibroză interstiţială (fig. 1); (b) vegetaţii fibrino-leucocitare mitrale concludente pentru o EI (fig. 2); (c) arii multiple de miocitoliză intramiocardice care pot fi substratul focarelor ectopice al tulburărilor de ritm (fig. 3), şi leziuni focale de miocitoliză subendocardice caracteristice unui şoc hipovolemic persistent, care ar explica blocul de ramură stângă (BRS) nou instalat; (d) aspecte morfologice caracteristice unei MHS, ce au constat dintr-un infiltrat inflamator bogat în eozinofile în interstitiu, perivascular, şi interfibrilar (fig. 4). Procesul inflamator intens a generat focare de miocitoliză perivasculare în interstiţiile afectate.

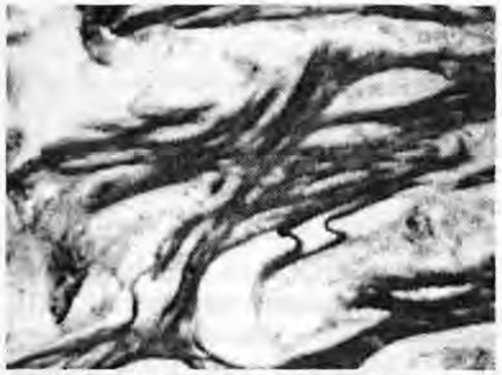


Fig. 1. CMH-cardiomiocite ramificate în Y

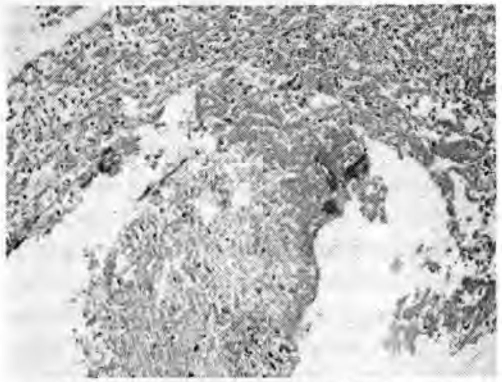


Fig. 2. EI - vegetaţie fibrino-leucocitară

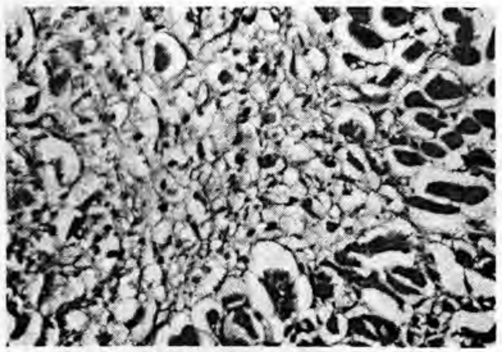


Fig. 3. Miocitoliză intramiocardică

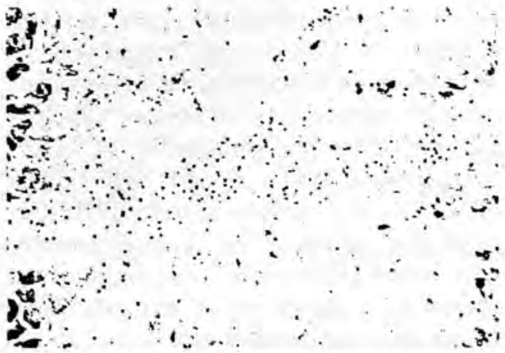


Fig. 4. MHS-infiltrat inflamator cu eozinofile

DISCUŢII

CMH este o boală a miocardului care interferă cu funcţia cordului, fiind cauzată de mutaţii în cel puţin 12 gene care codifică proteine componente ale sarcomerelor ce controlează creşterea miocitelor cu producerea unei hipertrofii semnificative a peretelui, simetrică sau asimetrică (hipertrofia ventriculară implică porţiunea proximală a SIV). CMH interferă cu funcţia inimii prin: reducerea cavităţii ventriculare, îngustarea tractului de ejecţie prin îngroşarea septului, iar în sistola precoce, mişcarea anterioară a valvei mitrale se însoţeşte de regurgitare mitrală.

Silver (4) a arătat că, în CMH există şi alterări ale endocardului, care constau în producerea unei arii de îngroşare endocardică sub valva aortică a cărei margine inferioară corespunde cu nivelul marginii inferioare a foiţei anterioare a valvei mitrale. Îngroşarea endocardică este datorată traumei directe asupra septului, care se produce precoce în sistolă, în tip ce foiţa anterioară a valvei mitrale loveşte SIV; totodată se produce îngroşarea endocardică a foiţei anterioare a valvei mitrale prin fibroză şi îngroşarea cordajelor valvei mitrale. În cazuri extreme, cordajele se pot rupe datorită alterării mecanice, explicând producerea unei regurgitări mitrale severe, a cărui grad de severitate a fost amplificată şi de EI asociată. Stenoza arterelor intramiocardice, modificare secundară a CMH, a generat ischemie miocardică focală şi suferinţă miocitară *intramiocardică* şi subendocardică, demonstrată prin grade variate de degenerare miocitară care au progresat focal până la necroză miocitară izolată.

În EI, leziunile valvulare cu risc de infecţie presupun existenţa unui jet cu presiune crescută şi circulaţie turbulentă ce duce la alterare endocardică şi astfel la formarea de trombi plachetari mici. Doi factori au precedat dezvoltarea EI: (a) formarea trombilor pe suprafaţa endocardului alterat; (b) existenta episoadelor de bacteriemie temporară. Abiotrophia adyacems este un coc gram pozitiv, care se găseşte în general, şi a fost izolat şi la cazul studiat din placa dentară a bolnavei. La cazul nostru, o lipsă de substanţă gingivală a favorizat trecerea ei în circulaţie.

Studii ale progresiei infecţiei (5, 6) au aratat că: (a) iniţial organismele sunt depozitate pe suprafaţa trombului; (b) apoi are loc încorporarea organismelor în stratul de fibrină de suprafaţă, astfel oferind un loc protejat, ferit de neutrofilele fagocitice; (c) replicarea bacteriană rapidă în tromb. Leziunea patognomonică rezultată, caracteristică EI este vegetaţia, care este o masă mică friabilă, la care variaţia în mărime şi extensia vegetaţiei sunt mediate de presiunile hemodinamice diferite şi mărimea cavităţilor. În general, microrganismele cu creştere lentă, cum este Abiotrophia adyacems, produc vegetaţii mici. Vegetaţiile se pot organiza rezultând o masă de ţesut fibros care restricţionează serios mişcarea valvei. Infecţiile cu organisme mai puţin virulente pot produce fibroză reparativă considerabilă în valvă, sub vegetaţii.

Examenul microscopic al vegetaţiei a relevat câteva zone distincte structural: (a) stratul extern superficial a fost alcătuit predominant din depozite de fibrină laxă ; (b) acest strat a fost sursa unor emboli fibrinoleucocitari mici care au plecat din vegetaţie ; (c) stratul subjacent a fost alcătuit din depozite de fibrină densă ce conţineau colonii microbiene (se colorează punctiform, bazofil în hematoxilin-eozină). Este cunoscut (5) că organismele dispuse mai superficial se divid mai activ în timp ce coloniile mai profunde sunt inerte metabolic, dar încă viabile şi mai rezistente la antibiotice. Sub vegetaţie, noi am găsit un ţesut de granulaţie cu celule inflamatorii, mai puţine decât în infecţiile virulente, şi un răspuns fibroblastic intens. Ca şi Johnson (6), noi considerăm că trei procese distincte au fost responsabile pentru evoluţia acestei EI : (a) alterarea funcţiei valvei ; (b) fenomenul embolic, ce a rezultat din fragilitatea vegetaţiilor ; şi, (c) formarea de complexelor Ag /Ac circulante.

Cum s-a produs MHS? Termenul de miocardită reprezintă inflamaţia miocardului şi corespunde prezenţei unui infiltrat inflamator în interstiţiul miocardului cu afectarea în grade variabile a fibrelor miocardice prin degenerarea sau necroza miocitelor adiacente (4). Miocardita a dus la slăbirea miocardului şi a cauzat o insuficienţă cardiacă rapid progresivă, în final fatală, cu simptome de dispnee, oboseală şi aritmie datorită inflamaţiei difuze.

Clinic, în cazul studiat, miocardita a avut un debut cuprins în intervalul de câteva zile - două săptămâni, cu insuficienţă cardiacă acută şi tahicardie sau BRS, mimând un IMA, prin tabloul de durere toracică şi sindromul citolitic asociat. Etiologic, cele mai multe cazuri de miocardită de hipersensibilizare sunt în relaţie cu agenţi infecţioşi, toxici, sau cu o boală sistemică. Dacă miocardita este o afecţiune rară, miocardita cu eozinofile este şi mai rară (7,8), fiind asociată în cazul nostru cu o infecţie cu coci gram pozitivi, manifestată prin EI, dar nu poate fi exclusă nici terapia multimedicamentoasă a pacientei (ampicilină, spironolactonă şi altele) în producerea MHS.

Examenul microscopic a relevat trăsături caracteristice de miocardită acută variind de la un infiltrat celular focal la forme mai extensive cu distrucţii şi pierdere izolată de fibre miocardice. Studiile de laborator au demonstrat leucocitoză şi creşterea enzimelor cardiace în sânge (creatinkinaza) care sunt indicatori de mionecroză cardiacă. Infiltratul inflamator focal, compus predominant din numeroase eozinofile, dar şi celule mononucleare, macrofage şi limfocite, a fost prezent în interstiţiile mari şi perivascular. Suferinţa miocardică rezultată a fost demonstrată prin degenerare miocitară de grade variate, care a progresat focal până la necroză miocitară izolată, explicând decompensarea IC şi tulburările de ritm terminale. Inflamaţia extinsă în tot miocardul a generat focare de miocitoliză, mai severe perivascular.

Patogenic, judecând după vârsta EI şi durata aplicării tratamentului antibioterapic, putem aprecia că leziunile miocardului rezultate au evoluat în 2 faze : (a) faza acută (primele 2 săptămâni), în care distrucţia miocitelor a fost consecinţa directă a agentului cauzal, şi (b) faza cronică, în care distrucţia continuă a miocitelor a fost de natură imună, prin citotoxicitate mediată celular şi eliberare de citokine. Ca şi Dec (9), noi am apreciat că necroza miocitară semnificativă poate explica şocul cardiogen terminal, care reflectă insuficienţa inimii de a pompa cantităţi suficiente de sânge la majoritatea organelor cu oprirea funcţiilor lor, suferinţa multisistemică hepato-renală, fiind demonstrată de investigaţiile de laborator.

CONCLUZII

MHS, care a precipitat evoluţia bolii, este o cauză obişnuită de moarte subită prin decompensarea IC, fiind responsabilă de inabilitatea inimii la suprasolicitări funcţionale suplimentare. Rezultă necesitatea monitorizării atente a bolnavilor cu risc crescut de moarte pentru prevenirea complicaţiilor fatale. Studiul a relevat importanţa stabilirii unui diagnostic morfologic precis în vederea instituirii precoce a unui tratament ţintit.

BIBLIOGRAFIE

1. Narula J, Khaw BA et al. Brief report : Recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993, 328 : 100-104.
2. Olsen EGJ. Myocarditis. In : Olsen EGJ editor. *The Pathology of the Heart*. London : Macmillan Press Ltd, 1978, 179-200.
3. Herskowitz A, Ansari AA. Myocarditis. In : Braunwald E editor. *Atlas of Heart Disease*. Philadelphia : Current Medicine, 1995, 91-98
4. Gallo P, d'Amati L. Cardiomyopathies. In : Silver MD editor. *Cardiovascular Pathology*. New York : Churchill Livingstone, 2001 : 256-284.
5. Abelman WH. Endocarditis. *N Engl J Med* 1966, 275 : 994.
6. Johnson RA, Palacios I. Dilated cardiomypathies of the adult induced by infectious mitral endocarditis. *N Engl J Med* 1982, 307 : 1151-1058.
7. Parrillo JE : Heart disease and the eosinophilia. *N Engl J Med* 1990, 323 : 1560-1561.
8. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998, 338 : 1592-1600.
9. Dec GW, Palacios I, Fallon JT et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomypathies : clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985, 312 : 885-890.

NOUTĂŢI

ULEIUL DE *MALALEUCA ALTERNIFOLIA* (ARBORELE DE CEAI) : PROPRIETĂŢILE ANTIMICROBIENE ŞI ALTE PROPRIETĂŢI MEDICALE

Autorii articolului fac o trecere în revistă a proprietăţilor antimicrobiene şi a altor proprietăţi medicale ale uleiului extras din arborele de ceai (TTO). Industria comercială a TTO a luat naştere după ce proprietăţile medicale ale uleiului de Malaleuca alternifolia au fost raportate de Peufold în 1920. Majoritatea bacteriilor sunt sensibile la concentraţii de TTO de 1% sau mai mici şi de 2% pentru stafilococi şi micrococi, *Enterococcus faecalis* şi *Pseudomonas aeruginosa*. În plus, TTO poate inhiba bacterii ca *Mycobacterium avium* ATCC 4676, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* şi *Streptococcus pneumoniae*. Testele referitoare la eficacitatea antifungică a TTO au demonstrat o activitate foarte bună asupra *Candida albicans*. Date recente arată un număr mare de drojdii, dermatofiţi şi fungi filamentoşi sensibili la TTO, cu valori CMI de 0,03-0,5% şi CMF cuprinse între 0,12 şi 2%. Excepţie face *Aspergillus niger*, cu valori CMF >8%. TTO a demonstrat acţiune anti-virus herpes simplex 1, şi herpes simplex tip 2. Ca urmare a proprietăţilor antimicrobiene, TTO a fost încorporat în preparate topice, ca ingredient activ pentru tratamentul unor afecţiuni cutanate, în paste de dinţi, unguente nazale, săpunuri şi şampoane antimătreaţă. Eficacitatea clinică a TTO a fost demonstrată în leziuni inflamatorii, dentare, nazale şi afecţiuni cutanate. TTO poate fi considerat o alternativă a antibioticelor (Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Malaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil : a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Reviews* 2006 ; 19 (1) : 50-62).

Cristina Tuchiluş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE **ACTUALITĂŢI**

CHEYNE STOKES RESPIRATION IN STROKE PATIENTS

Georgia Hardavella[1], Felicia Ştefanache[2], N. Ianovici[3]
"Saint Trinity" Hospital Iaşi
1 Neurology and Neurosurgery Clinic
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
2 Neurology Department
3 Neurosurgery Department

CHEYNE STOKES RESPIRATION IN STROKE PATIENTS (Abstract): Cerebral-vascular events represent a major cause of mortality worldwide. Resulting respiratory complications are common and possibly composing a marker of severe neurological disorder. Cheyne-Stokes respiration is a disorder characterised by recurrent central apnoeas during sleep, alternating with a crescendo-decrescendo pattern of tidal volume, thus constituting an additional burden to the patient. In this paper the authors review the physio-pathological background, clinical presence and latest therapy-related data on Cheyne Stokes respiration in stroke patients. **Key words**: CHEYNE STOKES, STROKE, RESPIRATORY COMPLICATION

Cerebrovascular events (CVE) are commonly resulting in a variety of respiratory complications. Altered respiratory patterns associated with strokes (1,2,3) are not only important in determining the location of the neuroanatomic lesion, but they have also been regarded as outcome predictors in CVE.

Cheyne Stokes respiration comprises one of the major respiratory complications in stroke patients. It was first described by Cheyne, in 1818 (4) and was later recognized as an involvement associated with heart failure by Stokes, in 1854 (5). Cheyne Stokes respiration comprises a periodic breathing pattern characterized by progressive hyperpnea followed by hypopnea and apnea (6,7). The hyperpnoeic phase is longer than the apnoea and the entire cycle typically lasts one minute or more. The respiratory oscillations are associated with phasic changes in cerebral blood flow, cerebrospinal fluid pressure, arterial and alveolar oxygen and carbon dioxide, level of alertness and pupillary size; periodic heart block and ventricular arrhythmias are also common.

ETIOLOGIC FACTORS

It has been suggested that Cheyne-Stokes respiration may occur in up to 50% of patients after unilateral supratentorial stroke (8) and, despite the observations of Plum and Posner, it may also be common after infratentorial stroke. Cheyne-Stokes respiration is frequently described in patients with hemispheric CVE and significant cardiac and pulmonary diseases but it has also been noted in patients with brainstem strokes. Patients with bilateral hemispheric cerebrovascular disease though show an increased respiratory responsiveness to carbon dioxide and are liable to develop Cheyne-Stokes respiration suggesting disinhibition of lower respiratory centres. Such a response may persist months to years after the stroke (9).

Hemispheric ischaemic strokes influence respiratory function to a modest degree. Reductions of both chest wall and diaphragm excursion contralateral to the stroke have been reported (10). The latter association correlates well with the localisation of the diaphragm cortical representation found by transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography scanning (11,12).

Oksenberg, Arons et al. report that Cheyne-Stokes respiration is typically present in stroke patients with reduced level of consciousness in the transition from wakefulness to sleep (drowsiness) as well as in the first two stages of non-rapid eye movement sleep (NREM). The same team suggests that body posture may play a role in the prevalence and severity of this central type of breathing abnormality (13). Cheyne Stokes respiration with hypocapnea has been associated with high mortality (14,15). Conversely, intermittent of this respiration does not necessarily indicate a poor prognosis and it usually disappears with the improvement in neurological status.

PATHOPHYSIOLOGY

Instability of respiratory control underpins the development of Cheyne-Stokes respiration and results from hyperventilation, prolonged circulation time, and reduced blood gas buffering capacity (16). Nevertheless, the key pathophysiologic mechanism leading to Cheyne-Stokes respiration is a fluctuation of $PaCO_2$ above and below the apneic threshold (17,18).

Hyperventilation causes $PaCO_2$ levels to fall below the apnoeic threshold triggering a central apnoea. Once the peripheral chemoreceptors sense an apnoea related rise in the $PaCO_2$ level above the apnoea threshold, hyperventilation recurs driving the $PaCO_2$ level below the apnoea threshold once again (19). It would appear that Cheyne-Stokes respiration is associated with increased central chemosensitivity and explains the low mean $PaCO_2$ observed during sleep and wakefulness in stroke patients with Cheyne-Stokes respiration (20). As the response time of central chemoreceptors in normal subjects is of the magnitude of five minutes (21) and the mean cycle length of Cheyne-Stokes respiration is 60 seconds (22), rapidly responsive peripheral chemoreceptors are likely to play an integral part in the propagation of Cheyne-Stokes respiration (23). Data in support of a significant positive relationship between increased peripheral chemosensitivity and periodic breathing, however, are limited to idiopathic non-hypercapnic central sleep apnoea (24) and high altitude periodic breathing (25,26).

Nopmaneejumruslers, Kaneko et al report an increased periodic breathing cycle duration in stroke patients with impaired left ventricular systolic function as to those having a normal one (27).

CLINICAL CONSEQUENCES

It is now recognized that Cheyne Stokes gives rise to clinical problems largely through its effects during sleep, in agreement with the observations of Harrison et al. (28). These effects are similar to those associated with sleep apnea syndromes and lead to disrupted sleep and its consequences. Sin et al. (29) observed an increased mortality in patients having a CHF background and presenting Cheyne-Stokes respiration. These data suggest that Cheyne-Stokes itself may accelerate disease progression in patients with heart failure, not to mention the possibly coexisting stroke. Conversely, Andreas et al. (30) did not observe increased mortality in patients presenting Cheyne-Stokes respiration during the night, but only in patients presenting it while awake.

Regardless of the exact impact of Cheyne-Stokes on mortality, there is evidence that it may be detrimental to the failing heart. Blood pressure (BP) and heart rate (HR) oscillate in concert with Cheyne-Stokes cycles, very much as they do during obstructive sleep apnea; that is, peaks occur during the hypernea and troughs during apnea (31, 32). These oscillations could be related to the same mechanisms that have been implicated in obstructive sleep apnea, including hypoxia and arousals from sleep, both of which can stimulate sympathetic nerve activity. However, Franklin et al. and Leung et al.(33) found that O_2 administration at a sufficient flow rate to abolish dips in SaO_2 did not significantly influence BP or HR oscillations during Cheyne-Stokes respiration. These data indicate that mechanisms other than hypoxic dips are involved in precipitating these surges in BP and HR during Cheyne-Stokes. The best explanation for the oscillations in BP and HR during Cheyne-Stokes is related to the intrinsic link between ventilation and the cardiovascular system, which, for instance, also produces oscillations in BP and HR on a breath-to-breath basis.

Mansfield et al. (34) studied 55 CHF patients and showed that Cheyne-Stokes breathing was associated with worse cardiac function (higher mean pulmonary artery pressure) and higher total body plasma and cardiac norepinephrine. The differences in norepinephrine were due to heart failure and not to apnea severity. Cheyne-Stokes respiration could therefore be a marker of poor prognosis rather than a causative factor. This hypothesis fits with the observation that CHF patients with this breathing disorder have larger left ventricles than those without it (35). Javaheri et al. also observed that Cheyne-Stokes is associated with a lower $PaCO_2$ and a higher rate of ventricular tachycardia (36). These associations do not clarify whether there is any relationship of causality between Cheyne-Stokes and poor prognosis, and further studies are needed.

TREATMENT

Generally, stroke patients with Cheyne-Stokes respiration sufficient to cause symptoms have more than 20 apnoeas and hypopnoeas per hour sleep and should be considered for treatment (37,38). Treatment options on this abnormal breathing pattern can be broadly divided into five groups: intensive heart failure treatment, respiratory stimulants, respiratory depressants, oxygen, continuous positive airway pressure (CPAP) and last but not least mechanical ventilation. Although it would seem prudent to ensure that stroke patients with Cheyne-Stokes respiration are on optimal medical treatment for congestive heart failure, and as a result the severity of Cheyne-Stokes respiration would diminish, there are only limited supportive data. Although respiratory stimulants (theophylline, carbon dioxide and acetazolamide) have been reported to reduce the severity of Cheyne-Stokes respiration, they should be used with great caution. Theophylline and related drugs are well known for their arrhythmogenic (39,40,41) and hyperventilation properties (42) and thereby the requirements of cardiac output for respiratory muscles (43). Carbon dioxide inhalation has been shown to reduce the frequency of central apnoeas and hypopnoeas in patients with periodic breathing (44,45,46,47,48), but the chronic use of carbon dioxide inhalation as treatment for Cheyne-Stokes respiration may not be feasible. A number of studies have shown that the short term application of supplemental oxygen during sleep and use of CPAP can attenuate Cheyne-Stokes respiration (49,50,51,52,53).

CONCLUSIONS

Cheyne Stokes respiration is a common abnormal respiratory pattern presenting in patients having suffered a cerebrovascular event and thus comprising a marker of neurological derangement severity. Originating by respiratory control instability, once established it constitutes an additional burden to the stroke patient especially on the ground of a coexisting congestive heart failure. Immediate therapeutic measures should be taken so as to improve the clinical aspect of the patient and prevent further complications.

REFERENCES

1. Lee NC, Klassen AC, Resch JA: Respiratory Pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. *Stroke* 1974; 5: 612-616.
2. Vingerhoets F, Bougousslavski J: Respiratory Dysfunction in Stroke. *Clinics in Chest Medicine* 1994; 15 (4): 729-737.
3. Heyman A, Birchfield I, Sieker HO: Effects of bilateral cerebral infarction on respiratory center sensitivity. *Neurol* 1958; 8 (9): 697-700.
4. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted to fat. *Dublin Hospital Reports* 1818; 2: 216-223.
5. Stokes W. *The Diseases of the Heart and the Aorta*. Dublin: Hodges & Smith, 1854, 302-340.
6. Tobin MJ, Snyder JV. Cheyne-Stokes respiration revisited. Controversies and implications. *Crit Care Med* 1984; 12: 882-887.
7. Naughton MT. Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. *Thorax* 1998; 53: 514-518.
8. Nachtmann A, Siebler M, Rose G. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurol* 1995; 45: 820-821.
9. Howard RS, Rudd AG, Wolfe CD, Williams AG. Pathophysiogical and clinical aspects of breathing after stroke. *Postgrad Med J* 2001; 77: 700-702.
10. Similowski T, Catala M, Rancurel G, Derenne JP. Impairment of central motor conduction to the diaphragm in stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (2): 436-441.
11. Straus C, Locher C, Zelter M, Derenne JP, Similowski T. Facilitation of the diaphragm response to transcranial magnetic stimulation by increases in human respiratory drive. *J Appl Physiol* 2004; 97 (3): 902-912.
12. Demoule A, Verin E, Locher C, Derenne JP, Similowski T. Validation of surface recordings of the diaphragm response to transcranial magnetic stimulation in humans. *J Appl Physiol* 2003; 94 (2): 453-461.
13. Oksenberg A, Arons E, Snir D, Radwan H, Soroker N. Cheyne Stokes respiration during sleep: a possible effect of body position. *Med Sci Monit* 2002; 8 (7): CS61-65.
14. Rout MW, Lane DJ. Prognosis in acute CVA in relation to respiratory pattern and blood gas tensions. *Br Med J* 1971; 3 (765): 7-9.
15. Raudem E, Zupping, Kaasig AE.: Disturbances of gas metabolism in patients with occlusive cerebrovascular disease. *Prog Brain Res* 1968; 30: 3112-3113.
16. Khoo MCK, Gottschalk A, Pack A. Sleep induced periodic breathing and apnea: a theoretical study. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2014-2024.
17. Bradley TD, Lorenzi-Filho G, Floras JS. Pathophysiological interactions between sleep apnea and the heart. In: Scharf SM, Pinsky MR, Magder S editors. *Respiratory-circulatory Interactions in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker Inc, 2001, 577-611.
18. Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Cardiac function in sleep apnea. In: *Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Pack AI. New York: Marcel Dekker Inc, 2002, 377-410.
19. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. In: Phillipson EA, Bradley TD editors. *Clinics in Chest Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, 493-506.
20. Hall MJ, Xie A, Rutherford R et al. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 376-381.
21. Duffin J. The chemoreflex control of breathing and its measurement. *Can J Anaesth* 1990; 37: 933-942.

22. Solin P, Roebuck T, Swieca J et al. Effects of cardiac dysfunction upon non-hypercapnic central sleep apnea. *Chest* 1998 ; 113 : 104-110.
23. Xie A, Rutherford R, Rankin F et al. Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients with idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1950-1955.
24. White DP, Gleeson K, Pickett CK et al. Altitude acclimatisation : influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J Appl Physiol* 1987 ; 63 : 401-412.
25. Chapman KR, Bruce EN, Gothe B et al. Possible mechanisms of periodic breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1988 ; 64 : 1000-1008.
26. Oksenberg A, Arons E, Snir D, Radwan H, Soroker N. Cheyne Stokes respiration during sleep : a possible effect of body position. *Med Sci Monit* 2002 ; 8 (7) : CS61-65.
27. Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. Cheyne Stokes respiration in Stroke : Relationship to hypocapnia and occult cardiac disfunction. *Am J Resp Crit Care Med* 2005 ; 171 : 1048-1052.
28. Harrison TR, King CE, Calhoun JA, Harrison WG. Cheyne-Stokes respiration as the cause of paroxysmal dyspnea at the onset of sleep. *Arch Int Med* 1934 ; 53 : 891-910.
29. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000 ; 102 (1) : 61-66.
30. Andreas S, Hagenah G, Moller C, Werner GS, Kreuzer H. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 1260-1264.
31. Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, Balfors EM. Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. *J Appl Physiol* 1997 ; 83 : 1184-1191.
32. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Bradley TD. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 (3 Pt 1) : 808-813.
33. Leung RS, Diep TM, Bowman ME, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Provocation of ventricular ectopy by Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep* 2004 ; 27 (7) : 1337-1343.
34. Mansfield D, Kaye DM, Brunner La Rocca H, Solin P, Esler MD, Naughton MT. Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation* 2003 ; 107 (10) : 1396-1400.
35. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne- Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1549-1555.
36. Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO_2 with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 204-207.
37. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 473-479.
38. Naughton MT, Liu PP, Benard DC et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 92-97.
39. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity : a prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990 ; 98 : 672-678.
40. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline : a multivariate analysis of clinical determinants. *Chest* 1991 ; 99 : 1415-1420.
41. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1468-1475.
42. Dowell AR, Heyman A, Sieker HO et al. Effect of aminophylline on respiratory-centre sensitivity in Cheyne-Stokes respiration and in pulmonary emphysema. *N Engl J Med* 1965 ; 273 : 1447-1453.
43. Robertson CH, Pagel MA, Johnson RL. The distribution of blood flow, oxygen consumption, and work output among the respiratory muscles during unobstructed hyperventilation. *J Clin Invest* 1977 ; 59 : 43-50.

44. Steens RD, Millar TW, Xiaoling S et al. Effect of inhaled 3% CO_2 on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994 ; 17 : 61-68.
45. Villiger PM, Hess CW. Beneficial effect of inhaled CO_2 in a patient with non-obstructive sleep apnoea. *J Neurol* 1993 ; 241 : 45-48.
46. Badr MS, Grossman JE, Weber SA. Treatment of refractory sleep apnea with supplemental carbon dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 561-564.
47. Xie A, Rankin F, Rutherford R et al. Effects of inhaled CO2 and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1997 ; 82 : 918-926.
48. Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C et al. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol* 1983 ; 343 : 507-524.
49. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG et al. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Int Med* 1989 ; 111 : 777-782.
50. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H et al. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 1486-1490.
51. Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C et al. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 1997 ; 111 : 163-169.
52. Walsh JT, Andrews R, Starling R et al. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Br Heart J* 1995 ; 73 : 237-241
53. Takasaki Y, Orr D, Popkin J et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 1578-1584.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA SIGILĂRII DENTINARE IMEDIATE ÎN TEHNICILE DE RESTAURARE INDIRECTĂ CORONARĂ

În cazul tehnicilor de restaurare indirectă, sigilarea dentinară nu se efectuează în şedinţa în care substructura dentară este preparată ci este de obicei amânată în etapa de fixare a inlay-ului, între cele două momente cavitatea fiind restaurată provizoriu. Această secvenţă de lucru a suscitat o serie de controverse legate de calitatea sigilării dentinare şi de riscul creării unor discrepanţe între preparaţie şi piesa protetică datorită grosimii stratului format de adezivul fotoactivat. In acest studiu, autorii au testat o nouă abordare, în care dentina este sigilată imediat după prepararea substructurii dentare, anterior amprentării. Adeziunea la dentină a fost evaluată pentru ambele tehnici, in vitro, pe dinţi extraşi, în cazul utilizării unui sistem adeziv în trei timpi (OptiBond FL), bazat pe mordansarea şi îndepărtarea detritisului dentinar remanent, rezultatele fiind comparate cu probe martor obţinute prin metoda restaurării directe. Zona de interfaţă a fost analizată la microscopul electronic cu baleiaj pentru a evalua modul de fractură rezultat în urma aplicării microtensiunilor. Evaluarea microscopică a demonstrat faptul că în grupul cu sigilare întârziată cele mai multe fracturi au survenit la nivelul interfeţei, la suprafaţa stratului hibrid, în timp ce în grupul restaurat direct şi grupul restaurat indirect cu sigilare imediată, eşecurile au fost coezive în dentină şi la nivel de interfaţă. Studiile au relevat că, atunci când se optează pentru restaurări indirecte, sigilarea imediată cu adezivi în trei timpi cu microumplutură determină o adeziune ameliorată comparativ cu sigilarea întârziată, tehnica prezentând şi avantajul de a elimina problemele legate de grosimea sigilantului dentinar (Magne P, Kim TH, Cascione D, Donovan TE. Immediate dentin sealing improves bond strength of indirect restorations. *J Prosthet Dent* 2005 ; 94 (6) : 511-519).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

ACTUALITĂŢI ÎN DIAGNOSTICUL HIPERPLAZIEI BENIGNE A PROSTATEI

M. Vaida[1], B. Novac[2], V. Gheorghiu[2], C. Novac[2]
Spitalul Clinic Militar de Urgenţă "Dr. Iacob Czihac"
1 Clinica Chirurgie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Clinica Urologică a Spitalului Clinic "Dr. C.I. Parhon"

NEW DEVEOPMENTS IN THE DIAGNOSIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (Abstract): The first phase in the diagnosis of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia is ment to exclude another disease. This initial evaluation consist of anamnesis, including the quantification of symptoms according to the International Prostatic Symptom Score, physical examination – with digital rectal examination playing a central role, urinalysis, and renal function assessment; the prostate-specific antigen may suggest prostate cancer or may predict the volume of the prostate and the natural evolution of the disease. If, after the initial evaluation, the diagnosis is still uncertain, further investigations are necessary: imagistic exploration of the urinary tract, urodynamic tests or uretrocystoscopy. The authors review current knowledge. **Key words**: BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, DIAGNOSIS, LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS, DIGITAL RECTAL EXAMINATION, PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN

Hiperplazia benignă a prostatei (HBP), cunoscută sub termenul de adenom de prostată, este menţionată în papirusurile egiptene cu circa 1500 de ani î.Ch. şi recunoscută de Hipocrate 1000 de ani mai târziu (1).

Termenul de *hiperplazie benignă de prostată* are conotaţii diferite pentru patolog, radiolog, urolog. Pentru patolog HBP este un diagnostic microscopic caracterizat de proliferarea celulară. Radiologul stabileşte diagnosticul în prezenţa creşterii amprentei prostatice în faza de cistogramă a urografiei intravenoase sau unei prostate mărite la studiile de imagistică a pelvisului. Pentru urolog, adenomul de prostată se caracterizează printr-un spectru de semne şi simptome care apar în asociere cu mărirea prostatei şi cu înaintarea în vârstă.

Datorită semnificaţiilor diferite ale termenului de HBP, este necesară definirea acestuia din punct de vedere microscopic, macroscopic sau clinic. HBP microscopică reprezintă un proces proliferativ al celulelor stromale şi epiteliale ale prostatei. Macroscopic boala se caracterizează prin mărirea prostatei decelabilă clinic – hipertrofia, ca rezultat evolutiv al HBP microscopice. Clinic, boala se manifestă prin simptome ale tractului urinar inferior (*lower urinary tract symptoms* - LUTS), ca rezultat al hipertrofiei prostatei. Examenul digital rectal (EDR) oferă o estimare aproximativă a mărimii prostatei în comparaţie cu măsurătorile precise oferite de ultrasonografia transrectală (TRUS). Nu există consens în ceea ce priveşte gradul de mărire necesar pentru stabilirea diagnosticului de HBP macroscopică (2).

I. EVALUAREA INIŢIALĂ

Complexul manifestărilor de boală denumite în mod curent simptome ale tractului urinar inferior şi anterior "prostatism" nu este specific pentru hiperplazia benignă a prostatei. O varietate de procese pato-

TABELUL I

Scorul internaţional al simptomelor prostatei I – PSS

Scorul internaţional al simptomelor prostatice I - PSS						
	deloc	**mai puţin de 1 dată din 5**	**mai puţin de ½ din timp**	**Aprox. ½ din timp**	**mai mult de ½ din timp**	**aproape întot-deauna**
1. În ultima lună, cât de des aţi avut senzaţia că nu aţi golit complet vezica, după ce aţi terminat de urinat?	0	1	2	3	4	5
2. În ultima lună, cât de des a trebuit să urinaţi din nou, la mai puţin de 2 ore de la ultima urinare?	0	1	2	3	4	5
3. În ultima lună, cât de des s-a întâplat, ca în timp ce urinaţi să se oprească jetul, pentru ca apoi să se reia?	0	1	2	3	4	5
4. În ultima lună, cât de des vi s-a părut dificil să amânaţi urinatul?	0	1	2	3	4	5
5. În ultima lună, cât de des aţi avut un jet urinar slab?	0	1	2	3	4	5
6. În ultima lună, cât de des a trebuit să împingeţi sau să forţaţi începutul urinatului?	0	1	2	3	4	5
	deloc	**1 dată**	**de 2 ori**	**de 3 ori**	**de 4 ori**	**de 5 sau mai multe ori**
7. În ultima lună, de câte ori v-aţi trezit ca să urinaţi noaptea?	0	1	2	3	4	5
Scorul total I - PSS =						

Calitatea vieţii datorată simptomelor urinare							
1. Dacă ar fi să vă petre-ceţi tot restul vieţii în situ-aţia actuală (urinară), cum v-aţi simţi?	**încântat**	**satisfăcut**	***mai mult* satisfăcut**	**Satisfăcut şi nesatisfăcut în egală măsură**	**mai mult nesatis-făcut**	**nefericit**	**îngrozit**
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Index de evaluare a calităţii vieţii =							

logice ale tractului urinar inferior pot avea simptome similare, dacă nu chiar identice. Scopul diagnostic iniţial la aceşti pacienţi este reprezentat de atribuirea adecvată a simptomelor HBP. Din fericire, cauzele non-prostatice ale simptomelor pot fi excluse în cazul majorităţii pacienţilor pe baza anamnezei, examenului fizic şi examenului sumar de urină. Investigaţiile suplimentare sunt necesare în situaţia în care diagnosticul este încă neclar după evaluarea iniţială (2).

1. Anamneza. Scorul Internaţional al Simptomelor Prostatei. Calendarul micţional

Anamneza trebuie să pună accent pe tractul urinar, intervenţiile chirurgicale anterioare, bolile asociate şi pregătirea pentru operaţiile posibile. Medicamentele care interferă cu contractilitatea vezicii (anticolinergice) sau care cresc rezistenţa la golire (α - simpatomimetice) pot influenţa simptomele tractului urinar inferior.

"Scorurile prostatice" reprezintă un element important al evaluării clinice moderne. Se poate aprecia astfel orientativ suferinţa clinică a bolnavului. Informaţiile oferite de către aceste scoruri reprezintă elemente importante care nu trebuie să lipsească din nici un protocol investigativ al adenomului de prostată (3). LUTS se întâlnesc la fiecare bolnav în parte într-un mod variabil ; cuantificarea se realizează astăzi prin aşa-numitul scor internaţional al simptomelor prostatei (IPSS) (tab. I), care a devenit standardul universal. Se iau în calcul patru semne sau simptome obstructive (disurie iniţială, scăderea calibrului şi a forţei jetului urinar, micţiune intermitentă şi senzaţia de golire incompletă a vezicii) şi trei iritative (polakiurie nocturnă, polakiurie diurnă şi imperiozitate micţională). Pacientul se autoevaluează, acordând puncte de la 0 la 5 pentru fiecare din cele şapte semne sau simptome (4). Prin sumarea punctajelor (cu pondere similară) de la întrebările chestionarului, se obţine un scor rezumativ, care reprezintă o reflectare exactă a simptomelor globale de-a lungul lunii precedente. Conform punctelor obţinute, scorul chestionarului permite următoarea clasificare :

- 0-7 - simptomatologie uşoară ;
- 8-19 - simptomatologie moderată ;
- 20-35 - simptomatologie severă.

Tratamentul poate fi ales în funcţie de acest scor : observaţie clinică, tratament medical sau chirurgical. Efectuat în dinamică, scorul ajută la monitorizarea evoluţiei şi la aprecierea eficacităţii tratamentului.

Impactul simptomelor urinare asupra calităţii vieţii este evaluat în general prin intermediul întrebării 8 a IPSS. Această întrebare evaluează limita până la care pacienţii tolerează simptomele şi reprezintă un element important în instituirea tratamentului.

Calendarele (jurnalele) micţionale sunt simplu de completat şi pot oferi informaţii clinice utile şi obiective. Actualmente nu este disponibil un grafic standardizat tip frecvenţă-volum. Totuşi, datele recente arată că un jurnal micţional pentru 24 de ore este suficient şi că perioadele mai lungi de timp oferă doar puţine informaţii în plus (5). Jurnalele micţionale permit, de exemplu, identificarea pacienţilor cu poliurie nocturnă, una dintre cauzele polakiuriei nocturne la bărbaţii vârstnici.

2. Examenul fizic. Examenul digital rectal

Examenul fizic trebuie să înceapă întotdeauna cu examinarea urinii la emisie care permite observarea caracteristicilor actului micţional (întârziere de aparaţie, jet întrerupt şi slab proiectat etc.) şi evaluarea aspectului urinii (limpede, normocromă sau intens hipocromă ; urină tulbure sau hematică). În cadrul examenului fizic trebuie efectuat examenul digital rectal împreună cu o examinare neurologică direcţionată (aprecierea tonusului sfincterian anal, testarea sensibilităţii tegumentului perianal).

În plus, se practică un examen al organelor genitale externe pentru a se exclude o stenoză meatală sau o formaţiune uretrală palpabilă. Este necesar, de asemenea, examenul fizic al abdomenului pentru a infirma o vezică destinsă, palpabilă. EDR evidenţiază prostata mărită de volum, globuloasă, bine delimitată, nedureroasă, cu şanţul median şters, de consistenţă ferm-elastică şi uniformă. Examenul digital rectal combinat cu palparea hipogastrică poate evidenţia un glob vezical mai mic şi supleţea pereţilor vezicali. Sunt rare situaţiile în care diagnosticul de adenom nu este sugerat de EDR : adenom mic cu dezvoltare endovezicală, lob median. Examenul fizic trebuie sa fie complet pentru a nu ignora eventuale complicaţii urinare (epididimita acută, semne de uremie etc.) sau extraurinare (hernie inghinală, hemoroizi) ale adenomului (4).

Examenul digital rectal poate ajuta la depistarea coexistenţei carcinomului de prostată şi creşte capacitatea de estimare a volumului prostatei, în acest mod facilitând alegerea tratamentului corespunzător, deoarece dimensiunea prostatei s-a dovedit a fi un factor determinant pentru anumite opţiuni terapeutice. Astfel, răspunsul la unele tipuri de terapie, cum ar fi inhibitorii de 5α-reductază, depinde de volumul prostatei. În situaţia în care se recomandă intervenţie chirurgicală, estimarea volumului prostatei orientează urologul spre cea mai potrivită formă de tratament cu cele mai mici costuri şi cele mai bune rezultate.

3. Examenul sumar de urină. Determinarea creatininei serice

Datorită faptului că LUTS nu apar doar la pacienţii cu HBP, ci şi în mod frecvent la bărbaţi cu infecţii ale tractului urinar, în legătură sau nu cu creşterea benignă a glandei, precum şi la cel puţin 25% dintre pacienţii cu carcinom vezical, examenul sumar de urină este considerat obligatoriu. Astfel, acest test ieftin poate evidenţia leucociturie asociată cu nitriturie, indicând prezenţa infecţiei, poate obiectiva hematuria sugerând existenţa unei tumori sau a litiazei şi poate releva prezenţa glucozei-diabetul zaharat fiind posibila cauză a LUTS.

Obstrucţia subvezicală determinată de către adenomul de prostată poate provoca hidronefroză bilaterală şi insuficienţă renală. Într-un studiu recent ce a evaluat 246 de bărbaţi cu HBP s-a observat că aproximativ unul din 10 (11%) prezenta insuficienţă renală. Diabetul şi hipertensiunea au fost cauzele cele mai frecvente ale nivelului crescut al creatininei la acest grup de pacienţi. Acest studiu a mai demonstrat că depistarea pacienţilor cu insuficienţă renală datorată în exclusivitate obstrucţiei subvezicale este o raritate (6). În ciuda celor de mai sus, este probabil imprudent să se evite dozarea creatininei serice cu scopul de reducere a costurilor, mai ales în ţara noastră unde o parte din pacienţii se adresează tardiv la medic, frecvent în stadiul de insuficienţă renală cronică.

4. Determinarea antigenului specific prostatic seric

Înainte de a alege tratamentul potrivit pentru bărbaţii cu LUTS, urologul efectuează examenul digital rectal şi indică dozarea serică a antigenul specific prostatic (PSA), glucoproteină secretată numai de celulele epiteliale prostatice, care a devenit în prezent cel mai valoros marker specific ţesutului prostatic. În cazurile în care arhitectura prostatei este afectată, PSA se "scurge" în circulaţie. Acest fenomen are loc în prezenţa cancerului de prostată (CP), dar şi în HBP, prostatită şi după retenţia de urină. Alte cauze cunoscute ale creşterilor serice ale antigenului specific prostatic sunt biopsia recentă a prostatei şi ejacularea(5). După examenul digital rectal apar modificări mici ale PSA. Totuşi, acest fapt trebuie privit cu rezervă în cazurile-limită, în care se recomandă ca determinarea PSA să se facă la 7-8 zile după EDR şi la 14-15 zile după biopsie (7).

Nivelul-prag specific al PSA este fixat la 4 ng/ml. Producând o obstrucţie subvezicală similară cu cea determinată de adenom, cancerul de prostată poate duce la apariţia simptomelor tractului urinar inferior. La majoritatea bărbaţilor cu o speranţă de viaţă de cel puţin 10 ani existenţa cancerului concomitent poate modifica tratamentul HBP (2). Comparând secreţia PSA în cancerul de prostată şi HBP s-a constatat că aceasta este mai mare în CP: 1 cm^3 ridică nivelul PSA-ului seric cu 2,3-3,6 ng/ml, de aproximativ 10 ori mai mult decât HBP. Secreţia PSA de către celulele maligne este variabilă şi dependentă de gradul de diferenţiere, cancerul bine diferenţiat producând mai mult PSA decât cel nediferenţiat. Există deci cancere de prostată cu valori normale ale PSA-ului seric (20-25%). Dar în cele mai multe cazuri de CP se înregistrează valori ridicate ale PSA, ceea ce facilitează diagnosticul. În depistarea precoce a cancerului, chiar atunci când EDR nu este sugestiv, trebuie luate în considerare valorile PSA care depăşesc 10 ng/ml (7).

Aproximativ 10% din bărbaţii trecuţi de 50 de ani au valori ale PSA peste 4 ng/ml, puncţia - biopsie ecoghidată reuşind să stabilească diagnosticul de cancer la numai 30% din subiecţii aparţinând acestei categorii de vârstă, prezentând PSA cuprins între 4 şi 10 ng/ml, aşa-numita zonă gri, de suprapunere adenom/cancer. Circa 75% din cancerele prostatice diagnosticate atunci când valorile PSA sunt cuprinse între 4 şi 10 ng/ml sunt intracapsulare, deci potenţial curabile. Tot între aceste valori ale PSA-ului sunt utile densitatea PSA (PSA seric/volum prostată - mai mare de 0,15), velocitatea PSA (creşteri > 0,75 ng/ml/an), PSA corelat cu vârsta (nivelul seric creşte cu înaintarea în vârstă), modificări la ecografia transrectală (zone hipoecogene).

În testele de screening, frecvenţa rezultatelor fals pozitive induse de afecţiunile prostatice benigne poate fi redusă cu 20 - 40% prin determinarea fracţiunii libere a PSA - „*free* PSA". Determinarea PSA liber s-a impus în practică pentru a creşte specificitatea PSA total în diagnosticul cancerului de prostată atunci când valorile acestuia sunt cuprinse între 4 şi 10 ng/ml. S-a stabilit, actualmente, valoarea limită pentru *free* - PSA: dacă aceasta este mai mică de 19% din valoarea PSA total, se apreciază că, probabil pacientul are cancer prostatic ce trebuie ulterior certificat prin biopsie şi examen histopatologic (8).

O problemă specifică legată de nivelul seric al PSA este reprezentată de tratamentul cu inhibitori de 5α-reductază; nivelul se reduce după 4 până la 6 luni de tratament cu 40 până la 50%. De aceea la aceşti bolnavi este necesară determinarea valorii iniţiale, pretratament, a PSA (2).

Mai mulţi autori au arătat că în HBP volumul prostatei şi nivelul PSA se corelează în mod semnificativ, ambele crescând odată cu înaintarea în vârstă; de asemenea, PSA are o bună valoare prognostică pentru volumul prostatic (9,10). Într-o serie de studii, s-a demonstrat că PSA şi volumul prostatei pot fi folosiţi ca parametrii de evaluare a evoluţiei naturale a HBP, a riscului de retenţie acută de urină sau de intervenţie chirurgicală (11,12).

II. INVESTIGAŢII (EXPLORĂRI) DIAGNOSTICE SUPLIMENTARE

1. Explorarea imagistică

Ultrasonografia (US) este explorarea imagistică de elecţie în HBP. Efectuată pe cale suprapubială sau transrectală, US furnizează informaţii multiple şi importante. Măsurând cu acurateţe diametrele prostatei (longitudinal, transversal şi antero-posterior) se poate determina volumul (cm^3) după formula: $V = 0{,}52 \text{ X } d1 \text{ X } d2 \text{ X } d3$ (fig. 1). Cum 1 cm^3 corespunde unui gram de ţesut prostatic, se poate determina greutatea adenomului. Această evaluare este utilă în alegerea tratamentului: incizie transuretrală a prostatei pentru adenoame între 20-30 g, rezecţie endoscopică pentru tumori sub 60 g sau adenomectomie transvezicală pentru cele care depăşesc această greutate, sau α-blocant în adenoamele mai mici de 30 g, inhibitor de 5α-reductază sau terapie combinată (α-blocant + inhibitor de 5α-reductază) - în absenţa indicaţiilor de tratament chirurgical. În plus, US ajută la depistarea unei patologii asociate, determinată sau nu de adenom: litiază vezicală, diverticuli vezicali, tumoare vezicală. Efectuată post-micţional, US indică şi măsoară reziduul vezical (RV). Decelarea prin TRUS a unor zone hipoecogene, ridică suspiciunea de cancer; concomitenţa acestora cu HBP este posibilă. Recent, determinarea grosimii peretelui vezical prin ecografie transabdominală a câştigat teren considerabil, fiind apreciată ca o metodă neinvazivă de evaluare a obstrucţiei subvezicale. Grosimea peretelui vezical pare să fie un element predictiv pentru obstrucţia subvezicală, de o valoare ce o depăşeşte pe cea a uroflowmetriei, însă lipsesc încă date certe cu privire la variabilitatea inter- şi intra-observator, precum şi privind reproductibilitatea (13). Ecografia renală poate evidenţia ureterohidronefroza bilaterală. În prezent, explorarea imagistică a tractului urinar superior nu este recomandată în evaluarea de rutină a bărbaţilor cu LUTS sugestive pentru HBP cu excepţia următoarelor situaţii: hematurie macroscopică, infecţia tractului urinar, insuficienţa renală, antecedente de urolitiază sau intervenţie chirurgicală pe tractul urinar. Există câteva argumente care sprijină utilizarea ecografiei renale în detrimentul urografiei intravenoase (UIV). Printre cele mai importante se numără:

- evaluarea simultană a prostatei, a vezicii, a reziduului vezical;
- costurile;
- evitarea iradierii;
- lipsa efectelor secundare.

Urografia intravenoasă, precedată de radiografia renovezicală simplă (RRVS) are indicaţii mai restrânse astăzi, fiind rezervată în special cazurilor cu hematurie concomitentă. Adenomul apare ca o amprentă prostatică lacunară, proeminând variabil în vezică, regulată, bilobată sau trilobată (fig. 2). Hipertrofia detrusorului, ureterele în "cârlig de undiţă", ureterohidronefroza bi-

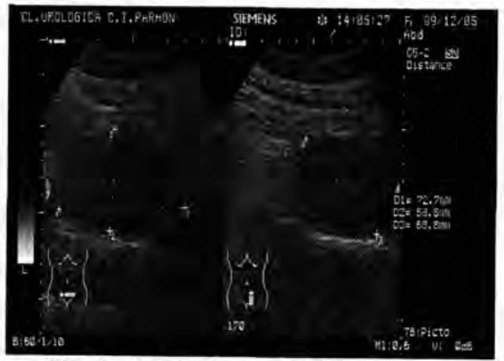


Fig. 1. Adenom de prostată voluminos - examen ecografic

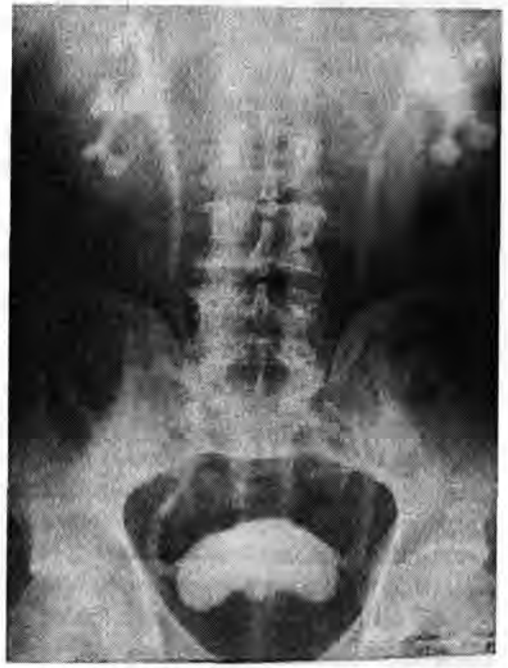


Fig. 2. UIV, ureterohidronefroză gradul I, uretere în cârlig de undiţă, vezica urinară cu amprentă prostatică importantă la polul inferior

laterală, reziduul vezical (clişeu postmicţional) sunt corect evidenţiate pe UIV, ca şi patologia asociată. Cistouretrografia micţională oferă informaţii urodinamice limitate ; în consecinţă nu este recomandată în cadrul testelor diagnostice de rutină la pacienţii vârstnici cu LUTS. Uretrografia retrogradă oferă doar informaţii indirecte cu privire la efectul HBP asupra structurilor adiacente.

Prostata mai poate fi investigată imagistic şi prin tomografie computerizată şi rezonanţă magnetică nucleară (RMN), inclusiv RMN transrectală dar aceste metode nu s-au impus încă în explorarea de rutină.

2. Determinarea reziduului vezical

Reziduul vezical reprezintă volumul de urină care rămâne în vezică imediat după terminarea micţiunii. Măsurarea RV poate fi efectuată prin metode non-invazive (ultrasunete) şi invazive (cateterizare). Cea mai frecvent utilizată metodă este ecografia. Indiferent de tehnicile folosite, variaţia intraindividuală este semnificativă, acest fapt limitând utilitatea sa clinică. În mod convenţional, urologii au considerat că nivelele ridicate ale reziduului vezical denotă progresia HBP şi sunt astfel o indicaţie de intervenţie chirurgicală. Actualmente nu există date care să demonstreze valoarea de factor prognostic a RV.

Volume mari ale urinii reziduale pot prezice o rată uşor crescută a eşecurilor în cazul strategiei de monitorizare pasivă ; cu toate acestea, volumul prag care defineşte un rezultat slab nu este cunoscut. Nu s-a stabilit cu certitudine dacă volumul crescut al urinei reziduale indică leziuni vezicale sau renale iminente.

În concluzie, RV este considerat un "parametru al siguranţei". Bărbaţii cu reziduu vezical semnificativ ar trebui monitorizaţi mai atent dacă aleg terapia non-chirurgicală. Totuşi, se pare că majoritatea bărbaţilor cu RV mare nu prezintă un risc ridicat al complicaţiilor (2). Volume ale reziduului vezical mai mari de 200 ml pot indica disfuncţia vezicii şi pot prezice un rezultat mai slab la tratament (5).

3. Explorări urodinamice

a. Uroflowmetria

Măsurarea debitului urinar se realizează electronic, reprezentând un test urodinamic obişnuit, non-invaziv, folosit pentru evaluarea pacienţilor cu LUTS. Înregistrarea grafică a debitmetriei urinare presupune determinarea volumului maxim *(peak flow)* şi a volumului mediu (*average flow*), durata întregului act micţional şi, bineînţeles, cantitatea totală de urină eliminată (fig. 3).

Valorile debitului urinar nu sugerează cauzele simptomelor. De exemplu, un debit anormal redus poate fi determinat de o obstrucţie subvezicală (de exemplu prin HBP, strictură uretrală, stenoză meatală) sau de o hipocontractilitate a detrusorului. Valorile debitului sunt inexacte dacă volumul micţional este mai mic de 125-150 ml. Înregistrarea debitului este cea mai bună investigaţie urodinamică non-invazivă utilizată pentru detectarea obstrucţiilor tractului urinar inferior. Debitul maxim (Qmax) identifică mai bine pacienţii care suferă de HBP decât debitul mediu (Qave). Qmax scade odată cu înaintarea în vârstă şi cu descreşterea volumului micţional. Cu toate că există incertitudini considerabile, pacienţii cu un Qmax > 15ml/sec par să prezinte rezultate mai slabe după intervenţiile chirurgicale decât pacienţii cu un Qmax < 15 ml/sec. Un Qmax < 15 ml/sec nu face diferenţa între obstrucţie şi decompensarea vezicii (2).

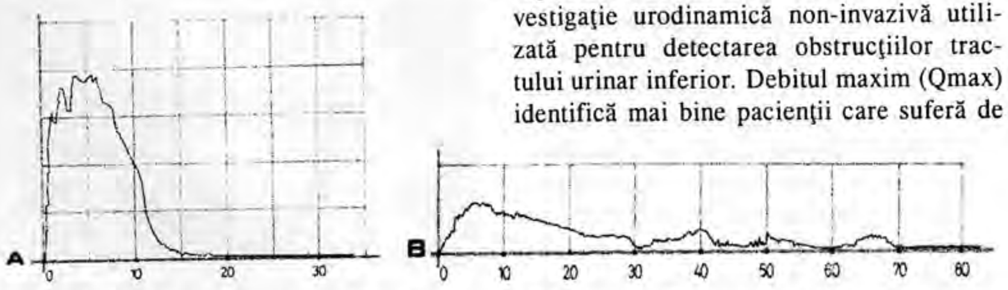


Fig. 3. Curbe uroflowmetrice. A. Traseu normal ; B. Traseu uroflowmetric sugerând obstrucţie (durata micţiunii prelungită, peak-flow scăzut etc.)

b. Studii presiune-flux

Debitmetria urinară determină doar probabilitatea obstrucţiei, în timp ce studiile presiune-flux pot stadializa gradul de obstrucţie şi pot identifica pacienţii la care rata scăzută a debitului este determinată de o contracţie de slabă presiune a detrusorului. Metodologia de efectuare a studiilor presiune-flux este actualmente standardizată şi necesită înregistrarea simultană atât a presiunii intravezicale cât şi a celei intraabdominale. Pentru a putea diagnostica obstrucţia trebuie înregistrată presiunea detrusorului la momentul de flux maxim. Beneficiile studiilor de presiune-flux se văd în mod clar la pacienţii cu simptome semnificative care au un Qmax mai mare de 15ml/sec sau la care evaluarea iniţială sugerează mai degrabă disfuncţii ale vezicii decât HBP drept cauză a simptomelor (2).

4.Uretro-cistoscopia

Uretro-cistoscopia este procedura endoscopică standard pentru evaluarea diagnostică a tractului urinar inferior (uretra, prostata, colul vezical şi vezica). Această investigaţie poate confirma cauzele de obstrucţie subvezicală în acelaşi timp cu eliminarea suspiciunilor de anomalii intravezicale. Hematuria reprezintă principala indicaţie de cistoscopie în HBP atunci când ecografia şi UIV nu au relevat o altă patologie.

Obstrucţia subvezicală prin HBP are un rol crucial în alterarea golirii, ducând la modificări patologice semnificative ale tractului urinar la unii pacienţi. Bolnavii cu adenom de prostată pot dezvolta o serie de semne vizibile la uretro-cistoscopie, indicând prezenţa unei astfel de obstrucţii :

- mărirea prostatei cu obstrucţie vizibilă a uretrei şi a colului vezical ;
- hipertrofia funcţională a muşchiului detrusor, prezenţa trabeculaţiei musculare, a aspectului de "celule şi coloane" şi chiar a diverticulilor ;
- prezenţa calculilor vezicali ;
- retenţia de urină (prezenţa reziduului vezical).

De cele mai multe ori însă, uretro-cistoscopia se efectuează ca timp preliminar al tratamentului chirurgical endoscopic.

CONCLUZII

Prima etapă diagnostică în cazul pacienţilor cu simptome de tract urinar inferior ce sugerează hiperplazia benignă a prostatei are ca scop, în primul rând, excluderea altor afecţiuni. Această evaluare iniţială cuprinde anamneza, cuantificarea simptomelor prin stabilirea scorului internaţional al simptomelor prostatei, examenul fizic - în cadrul căruia examenul digital rectal are rolul central, examenul sumar de urină, determinarea creatininei şi a antigenului specific prostatic seric. Anamneza, IPSS şi EDR sunt examene obligatorii în investigarea bolnavilor. IPSS, cel mai folosit scor simptomatic, este util atât în stabilirea tratamentului, cât şi în urmărirea rezultatelor. Nivelul seric al PSA poate fi influenţat de diferiţi factori (cancer, HBP, infecţii, traumatisme, vârstă) ; cu cât acesta este mai mare, cu atât creşte probabilitatea prezenţei cancerului de prostată. În hiperplazia benignă a prostatei, PSA se corelează cu volumul prostatei şi poate prognoza evoluţia naturală a bolii, riscul de retenţie acută de urină sau intervenţie chirurgicală. În situaţia în care, după evaluarea iniţială, diagnosticul este încă neclar sunt necesare investigaţii suplimentare : explorarea imagistică a tractului urinar, testele urodinamice, uretro-cistoscopia. Ultrasonografia, efectuată pe cale suprapubiană sau transrectală este explorarea imagistică de elecţie în HBP, furnizînd informaţii multiple şi importante. Explorarea permite determinarea volumului prostatei - utilă în stabilirea tratmentului adecvat, decelarea unor zone hipoecogene ce ridică suspiciunea de cancer, depistarea unei patologii asociate determinată sau nu de adenom, măsurarea grosimii peretelui vezical, evidenţierea eventualei ureterohidronefroze bilaterale. Reziduul vezical este considerat un „parametru al siguranţei" ; totuşi, se pare că majoritatea bărbaţilor cu RV mare nu prezintă un risc mai ridicat al complicaţiilor. Volume ale reziduului mai mari de 200 ml pot indica disfuncţia vezicii şi pot prezice un rezultat mai slab la tratament. Uroflowmetria determină doar probabilitatea obstrucţiei, în timp ce studiile presiune-flux pot stadializa gradul de obstrucţie şi pot identifica pacienţii la care rata scăzută a debitului este determinată de o contracţie de slabă presiune a detrusorului. Uretro-cistoscopia poate confirma cauzele de obstrucţie subvezicală, permiţând în acelaşi timp eliminarea suspiciunilor de anomalii intravezicale ; totuşi, această investigaţie se efectuează de cele mai multe ori ca timp preliminar al tratamentului chirurgical endoscopic.

BIBLIOGRAFIE

1. Sinescu I. Adenomul de prostată. In : Sinescu I. editor. *Urologie Clinică*. Bucureşti : Editura Medicală Amaltea, 1998, 240-254.
2. Lepor H, Lowe FC. Evalution and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In : Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A editors. *Campbell's Urology* (8th ed). Philadelphia : WB Saunders, 2002, 1337-1378.
3. Geavlete P., Jora T. Adenomul de prostată. In : Geavlete P. editor. *Urologie*. Bucureşti : Editura Copertex (vol 2), 1999, 299-310.
4. Gheorghiu V. Adenomul de prostată. In : Gheorghiu V editor. *Urologie*. Iaşi : Editura „Gr. T. Popa", 2002, 85-92.
5. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Rioja Sanz C, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Foloow-Up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH Guidelines). *Eur Urol* 2004 ; 46 : 547-554.
6. Gerber GS, Goldfisher ER, Karrison TG, Bales GT. Serum Creatinine measurement in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997 ; 49 : 697-702.
7. Gheorghiu V. Cancerul de prostată. In : Gheorghiu V editor. *Urologie*. Iaşi : Editura „Gr.T. Popa", 2002, 93-101.
8. Sinescu I. PSA. *Prostata* 2001 ; 1 : 13.
9. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, et al. Serum Prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999 ; 53 : 581-589.
10. Vesely S, Knutson T, Damber Je, Dicuio M et al. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2003 ; 37 : 322-328.
11. Roehrborn CG, Malice MP, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH : A comprehensive analysis of the pooled placebo groops of several large clinical trials. *Urology* 2001 ; 58 : 210-216.
12. Roehrborn CG, McConnel JD, Saltzman B, Bergner D et al. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Storage (irritative) and ovoiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes. *Eur Urol* 2002 ; 42 : 1-6.
13. Manieri C, Carter SS, Romano G, Trucchi A et al. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol* 1998 ; 159 : 761-765.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

ECOGRAFIA ENDOVAGINALĂ A COLULUI UTERIN ÎN DIAGNOSTICUL NAŞTERII PREMATURE

M. Onofriescu, Mihaela Târnovanu, B. Scurtu, A. Luca, E. Radu, Irina Iftime
Universitatea de Medicină "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Obstetrică Ginecologie

CERVIX UTERI TRANSVAGINAL ULTRASOUND IN PRETERM BIRTH DIAGNOSIS (Abstract) : Premature birth is a social problem due to its implications in the natal mortality and morbidity. This is the reason why it is necessary to establish new methods which could identify pregnant women with high risk of premature birth. Besides the measurable biochemical factors such as fetal fibronectin and salivary estriol, Il-6 sonography is a simple method highly efficient and of reasonable financial costs among all the sonographic means of observing the cervix uteri. The transvaginal sonography is the "golden standard", permitting the most faithful assessment of the pursued parameters - the length of the cervix, the aspect of the internal os (funneling), the cervix index. The experience gathered up to now shows that all of these investigations have a predictive value which is more negative than positive, but when used together they could lead to an improved result. **Key words** : PREMATURE BIRTH, TRANSVAGINAL ULTRASOUND

Naşterea prematură (NP) este asociată cu 75% din morbiditatea şi mortalitatea perinatală a copiilor fără malformaţii congenitale. 2/3 din prematuri sunt rezultatul unor travalii cu debut între 26 şi 32 de săptămâni de sarcină şi sunt marcaţi de rata cea mai mare de mortalitate. Patologia postnatală este dominată de detresa respiratorie, hemoragii intraventriculare, enterocolita necrotică. NP poate fi cauză de întârziere în dezvoltare, deficit vizual şi auditiv precum şi boli cronice pulmonare (1). Sunt căutate metode de a prevedea care femei vor naşte prematur, în efortul de a reduce morbiditatea şi mortalitatea asociate cu NP. Succesul predicţiei NP poate identifica acele femei cu risc, permiţând intervenţii corespunzătoare care pot prelungi sarcina precum administrarea de tocolitice, antibiotice, pot ameliora prognosticul fetal prin administrarea de corticoizi sau internarea într-o unitate de îngrijire terţiară. Metode eficiente de depistare a NP vor evita intervenţii şi tratamente inutile la femei fără risc de NP (2).

Există 2 categorii de femei care trebuie supuse screeningului :

- Gravidele cu simptome de NP.
- Gravidele cu antecedente de NP.

Necesitatea unei lungimi adecvate a colului pentru menţinerea sarcinii normale este recunoscută. Lungimea şi diametrul colului trebuie să rămână constante pe măsură ce progresează sarcina atât la primipare cât şi la multipare. La femeile cu risc scăzut lungimea colului (LC) este de 35-40 mm la 14-30 săptămâni, limita inferioară fiind 25 mm şi superioară, 50 mm. Astfel Hibbard constată o LC de 38,5+8 mm la 20 săptămâni de sarcină (3). Scurtarea progresivă şi naturală a LC apare după 30 săptămâni la pacientele care nasc la termen.

O lungime < 25 mm este anormală sub 24 săptămâni cu risc de NP sub 35 săptămâni de 4% în populaţia cu risc scăzut şi o valoare predictiv pozitivă (VPP) de 18%, iar pentru gravidele cu risc crescut incidenţa NP este de 26%, iar VPP creşte la 55% (4).

La pacientele cu risc crescut o LC ł 35 mm între 18 - 24 săptămâni a fost corelată cu risc de NP de numai 4% atât pentru sarcina unică cât şi cea gemelară. LC < 25 mm la pacientele cu istoric de NP la mai puţin de 32 săptămâni are sensibilitate de 69% şi VPP 55%.

Determinarea ecografică a LC este o metodă importantă de apreciere a riscului de NP. Evaluarea se poate face pe cale abdominală, vaginală sau transperineală.

Ecografia abdominală apreciază corect LC numai cu vezica urinară plină. Din păcate aceasta se poate asocia cu alungirea artificială a colului şi o potenţială închidere a orificiului intern (OI) al acestuia, determinând astfel rezultate fals negative. Orificiul extern (OE) poate fi greu de identificat transabdominal.

Dificultăţi de examinare pot fi de *origine maternă* - obezitate, poziţia colului şi gradul de umplere al vezicii urinare precum şi de *origine fetală* - efectul de ascundere al colului de către polul cefalic, mai ales după 20 de săptămâni (5).

Ecografia transperineală se efectuează cu sonda de 3,5 MHz sau 5 MHz. Este bine tolerată de pacientă, dar trebuie efectuată înainte de examenul cu speculul sau digital pentru a nu introduce aer în vagin şi a determina artefacte. Tehnica este utilă mai ales când prolabează membranele, înainte de efectuarea cerclajului. Contrastul determinat de membrane permite o vizualizare excelentă şi monitorizare seriată. Această metodă pare să fie o metodă acceptabilă pentru screeningul în masă.

Ecografia endovaginală rămâne standardul de aur al imagisticii cervicale pentru că permite cea mai bună vizualizare a OI (6).

Trebuie avut grijă pentru că o presiune mare pe col poate creşte fals LC şi poate ascunde funelizarea (dilatarea OI al colului). Sunt necesare 3 determinări şi se ia în considerare LC cea mai mică. Nu trebuie să existe nici o creştere de ecogenitate a colului, aceasta fiind semn de presiune excesivă (7).

Cei mai mulţi autori sugerează o măsurare de cel puţin 5 minute pentru a surprinde modificările dinamice ce apar la aproximativ 5% din paciente. În cazul apariţiei funelizării se apreciază lăţimea şi lungimea acesteia, lungimea colului închis precum şi procentajul reprezentat de funelizare şi indexul cervical. Indexul cervical se calculează astfel: lungimea funelizării + 1 /lungime col. O protruzie a membranelor sub 5 mm endocervical este denumită nippling.

Clinicienii găsesc că este utilă utilizarea unei presiuni fundice limitate în timpul examinării pentru a aprecia competenţa cervicală, dar aceasta nu poate fi standardizată, de aceea se propune determinarea posturală cu măsurarea colului mai întâi în clinostatism şi apoi în ortostatism.

TEHNICA DE MĂSURARE

- după introducerea sondei identificarea vezicii, lichidului amniotic şi prezentaţiei fetale
- determinarea planului sagital al colului având în 1/3 proximală a imaginii OI
- retragerea sondei până la cea mai uşoară presiune a sondei care asigură vizualizarea OI
- rotirea sondei până se obţine cel mai bun ax lung al colului
- măsurarea LC între cele 2 calipere situate la OI şi OE
- evidenţierea funelizării, dilatării şi protruziei membranelor, respectiv aspectele de Z, V şi U la nivelul OI
- aplicarea unei presiuni reduse la nivelul segmentului inferior uterin sau fundic timp de 15 minute, cu repetarea măsurării colului cu posibilitatea scurtării acestuia şi evidenţierea fenomenului de funelizare.

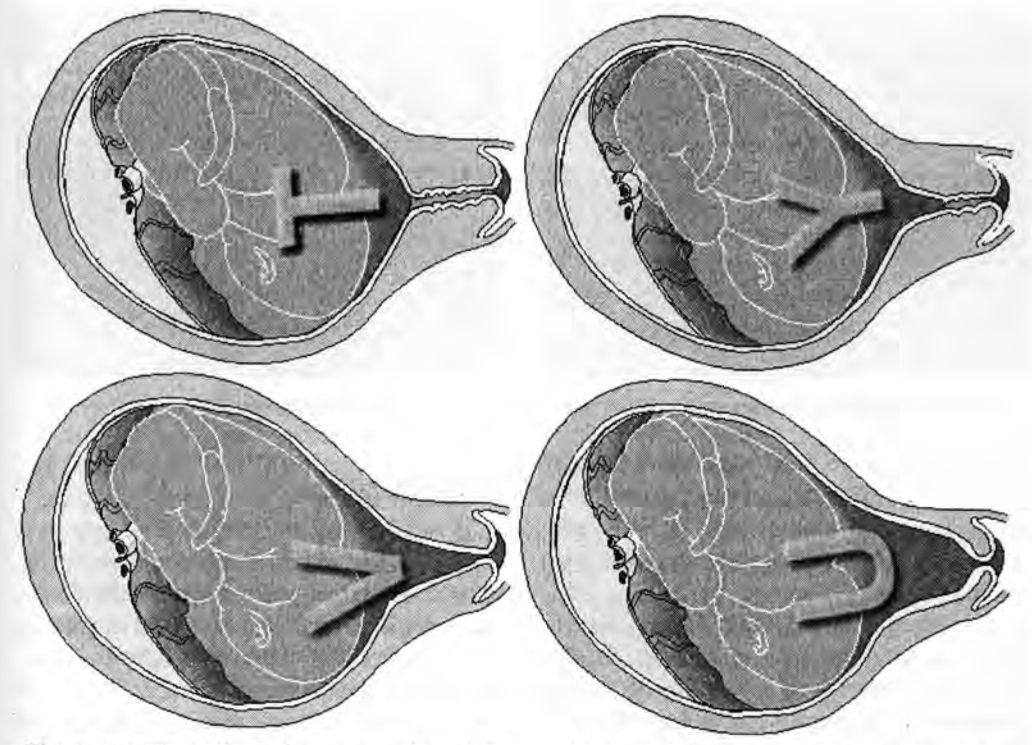


Fig. 1. Ilustrarea schematică a aspectului colului normal şi a etapelor de modificare ale orificiului intern al colului (www.thefetusnet.com)

Modificarea aspectului colului după presiune fundică

În cazul unui canal cervical curb, o deviaţie a canalului mai mare de 5 mm de la linia dreaptă ce leagă OI de OE necesită desenarea lungimii endocolului cu măsurare ulterioară (un col scurt este mai drept, iar un col curb este de obicei > 25 mm).

OI este deschis la aproximativ 25-33% din pacientele cu risc. În acest caz trebuie măsurate lungimea porţiunii deschise şi diametrul OI. Funelizarea este prezentă la 58% din femeile cu NP în sarcina unică şi este asociat cu o creştere de 3 ori a riscului de NP. Un index cervical de 0,52, o LC < 18 mm, lungimea funelizării > 9 mm şi lăţimea funelizării > 6 mm sunt asociate cu creşterea semnificativă a incidenţei NP. Dacă lungimea funelizării este mai mare decât LC închis, 75% din paciente nasc înainte de 37 săptămâni. Heath constată că la o LC < 15 mm toate pacientele au funelizare comparativ cu numai 1/3 când LC este între 16-25 mm.

Modalitatea de măsurare a funelizării

Este importantă corelarea conduitei cu vârsta gestaţională. Toate gravidele au LC normală în trimestrul I. La ecografia endovaginală, LC la pacientele cu risc de NP este în numai 50% din cazuri < 25mm între10-14 săptămâni. O altă problemă a screening-ului precoce o constituie faptul că segmentul inferior uterin este dificil de diferenţiat de col la sfârşitul trimestrului I şi începutul trimestrului II. Cel mai bine pentru a evidenţia dacă apare scurtarea colului sau funelizarea este ecografia la 18-22 săptămâni.

La femeile cu risc, riscul de a naşte sub 35 săptămâni la o LC < 25 mm este de 70% când depistarea se face de la 14-18 săptămâni faţă de 40% când depistarea se face la 19-24 săptămâni. Recomandăm o primă ecografie endovaginală la 14-18 săptămâni. Încă nu este stabilit la ce interval trebuie repetată ecografia.

La femeile fără factori de risc de NP screening-ul trebuie început la 18-22 săptămâni. La femeile cu o pierdere de sarcină în trimestrul II sau NP foarte devreme ecografia endovaginală se repetă la 2 săptămâni între 14-24 săptămâni. Importanţa ecografiei endovaginale constă în marea sa valoare negativă de predicţie.

Goldenberg a urmărit sarcini gemelare între 24 şi 28 săptămâni. O LC < 25 mm a fost de 2 ori mai frecventă decât în sarcina unică şi este tot mai prezentă cu cât vârsta gestaţională creşte, fiind constatată la 18% din femei la 24 de săptămâni şi 33% la 28 săptămâni (8).

Nu s-a putut stabili o relaţie clară între LC şi numărul de zile până la declanşarea travaliului. Nicolaides raportează că o LC > 15 mm arată că naşterea este puţin probabil să survină în următoarele 7 zile.

Măsurarea LC devine utilă în luarea deciziei de necesitate a cerclajului. Se pare că cerclajul îmbunătăţeşte evoluţia sarcinii numai dacă există în antecedente 3-4 naşteri premature precoce. Urmărirea ecografică postcerclaj indică faptul că 25-30% din paciente dezvoltă funelizare după cerclaj (9).

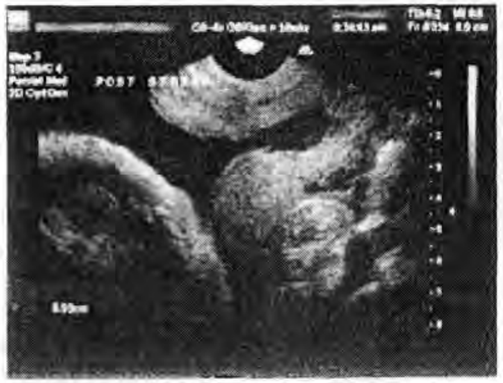


Fig. 2. Modificarea aspectului colului

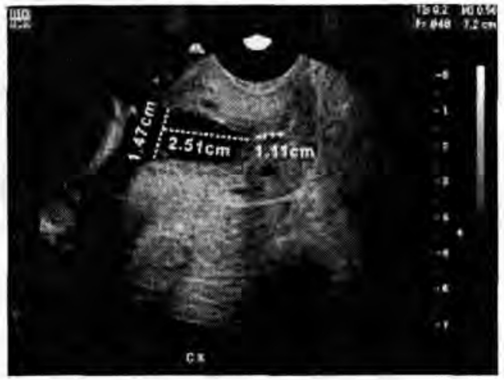


Fig. 3. Măsurarea funelizării

DISCUŢII

Riscul de NP poate fi apreciat pe baza unor criterii clinice. Creasy a elaborat un scor bazat pe factori de risc medicali materni şi sociali. VPP a acestui scor este de 38%. Papiernik susţine valoarea examenului vaginal digital în aprecierea riscului de NP. A evaluat săptămânal 8303 gravide timp de 3-4 săptămâni înainte de declanşarea travaliului. O dilataţie a colului de peste 1 cm a fost asociată cu o creştere de 2-3 ori a riscului de NP. Mortensen a urmărit modificările cervicale la 24, 28 şi 32 săptămâni. În grupul cu risc scăzut, modificările cervicale s-au constatat la 4% din cazuri şi în grupul cu risc crescut de 25-30%. Aşadar modificările cervicale survenite înainte de NP nu au valoare predictivă ridicată pentru NP.

O serie de factori biochimici pot fi utilizaţi pentru aprecierea riscului de NP. Prezenţa fibronectinei fetale (o glicoproteină provenită din ţesuturile fetale, placentă şi lichid amniotic) în secreţia vaginală după 21 săptămâni este asociată risc crescut de NP. Este contraindicată recoltarea când: avem o dilataţie cervicală mai mare de 3 cm, sunt rupte membranele, există o examinare vaginală digitală cu mai puţin de 24 ore anterior, cerclaj, placenta praevia, sângerare vaginală, contact sexual sub 24 ore. Nu se utilizează de rutină la pacientele cu risc scăzut. Anderson (10) raportează concluziile a 3 studii la femei cu simptome de NP. VPP de naştere prematură în următoarele 14 zile a avut sensibilitate de 69-83%, specificitate de 79-83% şi VPN de 95-99%. Absenţa fibronectinei fetale este deci un indicator puternic a imposibilităţii NP în următoarele 7-14 zile. Prezenţa fibronectinei este un predictor moderat pentru NP în următoarele 14 zile şi un bun marker pentru NP înainte de 28 de săptămâni.(10)

Este posibilă detectarea creşterii estriolului salivar cu 3 săptămâni înainte de naştere. O valoare prag de 2,3 ng/dl are o sensibilitate de 71% şi specificitate de 77% pentru predicţia NP, iar determinări seriate au o valoare predictivă de 91%.

Metaloproteinazele cresc în lichidul amniotic şi sânge la ruperea membranelor. Prezenţa MMP-2 şi MMP-6 a fost corelată cu NP, dar valoarea predictivă este limitată.

Heath sugerează că la o LC Ł 15 mm riscul de NP este de 6 ori mai mare decât în cazul fibronectinei fetale pozitive luată separat.

Iams (9), comparând LC cu fibronectina fetală, constată că LC este mult mai exactă (39% v.s. 23%), dar are o VPP mai redusă (14% v.s. 20%). În combinaţie se îmbunătăţeşte VPP. Lucrurile pot fi privite şi sub alt aspect. După administrarea de tratament i.v. cu oprirea temporară a contracţiilor, pot apare contracţii recurente fără modificări cervicale. Dacă se utilizează atât ecografia endovaginală cât şi determinarea fibronectinei cu ambele rezultate negative practicianul are mai multă încredere la externarea pacientei că sarcina va evolua favorabil.

CONCLUZII

Dintre toate metodele expuse pentru aprecierea riscului de NP măsurarea LC prin ecografie endovaginală pare să fie cea mai facilă. Astfel o LC < 25 mm şi evidenţierea funelizării peste 50% din lungimea totală a colului sunt asociate cu creşterea riscului de NP. Este de remarcat faptul că LC trebuie corelată cu alţi factori de risc (la aceeaşi LC riscul este diferit pentru o sarcină unică faţă de una multiplă). Infecţiile vaginale joacă un rol important în NP, iar un col scurtat şi modificat poate fi adesea mai puţin rezistent la ascensionarea infecţiei. Indiscutabil ecografia colului permite o mai bună apreciere a riscului de NP şi trebuie intens folosită mai mult şi în România. Realizarea unui program agresiv de măsurare ecografică a LC şi evaluarea aspectului acestuia, corelat cu tratamentele antenatale (tocolitice, glucocorticoizi) pot conduce la scăderea morbidităţii şi mortalităţii perinatale.

BIBLIOGRAFIE

1. Iams J. Prediction and early detetion of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 402-412.
2. Iams J, Goldberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study. Can low-risk women destined for spontaneus preterm birth be identified ? *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 652-655.
3. Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000 ; 96 : 972-978.
4. Colombo DF, Iams JD. Cervical length and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000 ; 43 : 735-745.
5. Berghella V, Hass S, Chervoneva I, Hyslop T. Patients with prior second-trimester loss : profhylactic cerclage or serial transvaginal sonograms ? *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 747-751.
6. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom HA, Silver RK, Peaceman AM. Midtimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneus preterm birth. 2001 ; 286 : 1340-1348.

7. Hoesli I, Tercanli S, Holzgreve W. Cervical length assessement by ultrasound as a predictor of preterm labor - Is there a role for routine screening? *Br J Obstet Gynecol* 2003 ; 110 : 61-65.
8. Goldberg RL, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, Copper R. What we have learn about the prediction of spontaneus preterm birth in twin gestation.
9. Iams JD. Cervical incompetence. In : Creasy RK, Resnik R editors. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1999, 445-464.
10. Anderson HF. Use of fatal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2000 ; 43 : 746-758.
11. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation ; relative risk of early preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol* 2000 ; 107 : 1276-1281.

NOUTĂŢI

EXPERIENŢA CU CASPOFUNGIN ÎN TRATAMENTUL CANDIDEMIEI PERSISTENTE LA NOU-NĂSCUŢI

Obiectivul prezentului studiu a fost reprezentat de revizuirea experienţei cu Caspofungin în tratamentul candidemiei persistente în unităţile de Terapie Intensivă pentru nou-născuţi. Au fost studiaţi 13 sugari la care s-a adăugat Caspofungin la tratamentul antifungic convenţional (Amfotericină B şi/sau Fluconazol) al candudemiei refractare. 12 dintre sugari au fost prematuri, iar greutatea medie la naştere a fost 800 g. Candidemia a persistat între 6-30 zile în ciuda tratamentului antifungic convenţional. După adăugarea Caspofungin-ului, sterilizarea hemoculturilor s-a obţinut în medie în 3 zile (limite 1-21 zile). Reacţiile adverse au inclus: tromboflebită, hipopotasemie şi creşterea transaminazelor. 3 sugari au avut un al doilea episod de candidemie, iar 7 au decedat. Autorii concluzionează că Caspofungin-ul poate fi un tratament adiţional eficient în candidemia refractară la terapia antifungică convenţională (Natarajan G, Lulic-Botica M, Rong Kavilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with Caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005 ; 25 : 770-777).

Dana Anton

GHID DE PREVENIRE A OSTEODISTROFIEI RENALE LA COPII

Osteodistrofia renală (ODR) este consecinţa perturbărilor survenite în metabolismul fosfo-calcic, reglat de vitamina D, hormonul paratiroidian şi de axa hormonului somatotrop, asociate cu modelarea locală a osului şi creşterea funcţiei cartilagiului. La copil apare întârzierea în creşterea staturală, iar apariţia precoce a ODR o deosebeşte net de cea a adultului cu insuficienţă renală. Este o afecţiune încă incomplet descifrată, prin urmare dificil de îngrijit, odată apărută. Modificările biochimice din ODR, ca şi prevenirea afectării homeostaziei calciului şi fosforului sunt direct corelate cu dezvoltarea bolii cardiovasculare la copilul cu insuficienţă renală ceea ce a determinat un grup de reputaţi nefrologi pediatri din 13 ţări europene să elaboreze un ghid de prevenire a acestei maladii. Scopul supravegherii clinice şi biochimice a copiilor cu insuficienţă renală cronică sau aflaţi în dializă este de a a preveni hiperfosfatemia, împiedicarea apariţiei hipercalcemiei şi menţinerea unui produs calciu fosfor peste 5 $mmol^2/L^2$. Valoarea parathormonului poate fi normală la pacienţii cu insuficienţă renală cronică dar poate creşte la valori de 2-3 ori mai mari decât normalul la copiii dializaţi. Prevenirea osteodistrofiei renale este urmărită cu scopul de a obţine o creştere staturală satisfăcătoare şi de a preveni calcificările vasculare (Klaus G, Watson A, Edefonti A et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure : European guidelines. *Ped Nephrol* 2006 ; 2 : 151-159).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE **ACTUALITĂŢI**

EFECTELE OTICE SPECIFICE ALE EXPUNERII LA ZGOMOT PROFESIONAL

Cristina Maria Carp, C. Dinu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica O.R.L.

SPECIFIC EFFECTS UPON HEARING DUE TO OCCUPATIONAL NOISE (Abstract): Every day, millions of employees are exposed to noise at work and at the risks this can entail. While the noise is most obviously in industries such as manufacturing and construction, it can also be an issue in a wide range of other working environments. One in five workers have to raise their voice to be heard for at least half of the time when they are at work. This paper shortly presents the physical aspects of the noise and its dangerous local level effects on the human body. **Key words**: INDUSTRIAL NOISE, NOISE INDUCED TEMPORARY THRESHOLD SHIFT (NITTS), NOISE INDUCED PERMANENT THRESHOLD SHIFT (NIPTS), NOISE INDUCED HEARING LOSS (NIHL)

Zgomotul este un complex de sunete, cu intensităţi şi înălţimi variate, cu caracteristici diferite (impulsive, pure, audibile), ritmice sau aritmice, produse continuu sau discontinuu de maşini, instrumente, aparate, vocea omenească (1,2). În general zgomotul poate fi definit ca fiind orice sunet nedorit, jenant (ISO).

Zgomotele sunt unde sonore, purtătoare de energie mecanică de intensitate care depăşeşte de foarte multe ori nivelul unei convorbiri normale (adică foarte mult peste aproximativ 60 dBA), pe care analiza spectrală le evidenţiază ca o sumă de componente sinusoidale cu amplitudini şi faze distribuite aleator, care creează senzaţii auditive neplăcute şi care, prin faptul că sunt purtătoare de energii mari, duc la apariţia unor efecte de deterioare la nivelul analizatorului auditiv (3). Se consideră ca zgomote dăunătoare acele zgomote a căror intensitate depăşeşte 87 dBA conform normelor UE, dar şi NGPM 2002.

Zgomotul profesional de intensitate mare, acţionând timp îndelungat asupra celulelor senzoriale din organul lui Corti, produce lezarea reversibilă sau ireversibilă (distrugerea) a acestor celule; acestea au rolul de a transforma energia sonoră în flux nervos, captat apoi de dendritele primului neuron acustic (fig. 1). Deci, nu mai sunt suficiente celule senzoriale care să transforme ener-

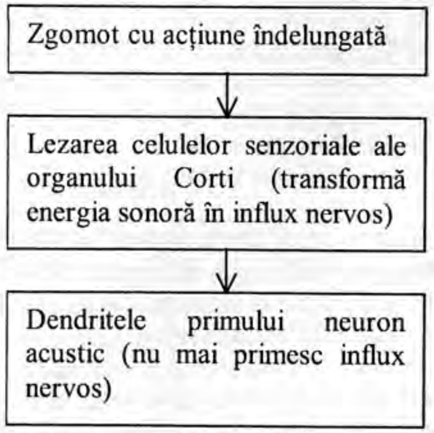
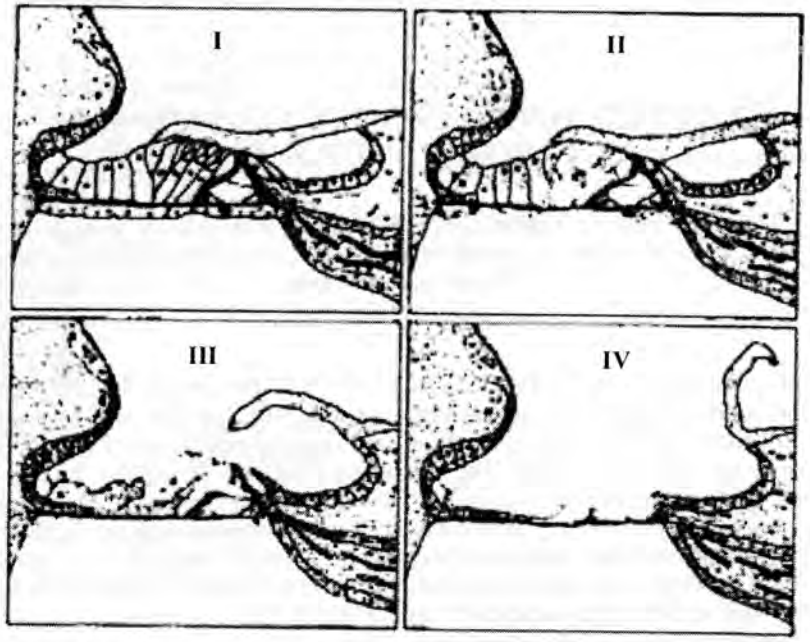

Zgomot cu acţiune îndelungată
Lezarea celulelor senzoriale ale organului Corti (transformă energia sonoră în influx nervos)
Dendritele primului neuron acustic (nu mai primesc influx nervos)

Fig. 1. Patogenia scăderii acuităţii auditive prin expunere la zgomot



Stadii ale distrugerii organului Corti.
I. Organul Corti normal.
II. Degenerarea celulelor ciliate care urmează primelor schimbări subtile din citoplasma celulelor. Celulele ciliate interioare rămân intacte.
III. Atât celulele ciliate interioare, cât şi cele exterioare sunt distruse şi structurile suport sunt degenerate.
IV. În stadiul final întregul organ Corti este înlăturat rămânând o membrană bazilară dezgolită care va fi acoperită cu un strat simplu de celule epiteliale.

Fig. 2. Efectele zgomotului asupra organului Corti

gia sonoră în flux nervos, astfel surditatea este o surditate de percepţie (mai corect de recepţie), şi nu de transmisie, deoarece transmisia sunetelor până la celulele senzoriale ale organului Corti se face normal (fig. 2) (4).

Efectele otice ale expunerii la zgomot profesional pot avea următoarele forme:

- Expunerea la un zgomot foarte intens şi de scurtă durată determină ruperea timpanului, urmată uneori de o surditate prelungită pentru sunetele înalte (este dislocat şi lanţul de osicule din urechea medie) (5). La intensităţi foarte mari, scăriţa este proiectată în endolimfă, producându-se astfel şi o infecţie secundară.
- Oboseala auditivă (6) constă într-o scădere reversibilă a acuităţii auditive (creşterea temporară a pragului audiv - NITTS Noise Induced Temporay Threshold Shift).
- Hipoacuzia profesională (Noise Induced Hearing Loss - NIHL) (6, 7, 8) se caracterizează prin:

- scăderea permanentă a acuităţii auditive (deficit auditiv permanent - Noise Induced Permanent Threshold Shift - NIPTS) (9,10),
- apare la frecvenţa de 4000 Hz,

- deficit de peste 30 dBA inclusiv, rămas după aplicarea corecţiei de presbiacuzie,
- de tip percepţie,
- în general bilaterală şi simetrică,
- fără interesarea frecvenţelor conversaţionale (500 - 2000 Hz),
- de etiologie profesională.

- Surditatea profesională (Noise Induced Hearing Loss - NIHL) (6,7,8) se caracterizează prin:

- scăderea permanentă a acuităţii auditive (deficit auditiv permanent - Noise Induced Permanent Threshold Shift -NIPTS),
- la frecvenţe conversaţionale (media aritmetică a valorilor la 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz),
- deficit de peste 25 dBA inclusiv, rămas după aplicarea corecţiei de presbiacuzie,
- de tip percepţie,
- în general bilaterală şi simetrică,
- de etiologie profesională.

Metoda obiectivă cea mai simplă şi ieftină de evidenţiere a efectelor otice ale expunerii la zgomotul profesional este audiograma (11). Aceasta se face în condiţii standardizate, fiind în acelaşi timp şi o metodă sigură de monitorizare a evoluţiei în timp a acestor efecte.

Audiograma este graficul standardizat pe care se face înregistrarea rezultatelor audiometriei, pentru urechea stângă şi urechea dreaptă, pentru conducerea aeriană (CA) - se înregistrează cu linie continuă şi pentru conducerea osoasă (CO) - se înregistrează cu linie întreruptă; se utilizează albastru pentru urechea dreaptă şi roşu pentru urechea stângă.

Modul de comportament al celor două conduceri: CA faţă de CO, poate avea unul din următoarele trei aspecte:

- deficit auditiv de percepţie (lezarea urechii interne)
- curbele CA şi CO fără diferenţe între ele şi normale pe frecvenţele joase, apoi înregistrând amândouă o cădere pe frecvenţele înalte,
- deficit auditiv de transmisie (obstacol sau leziuni pe căile de transmisie, în special în urechea medie)
- diferenţa între CA şi CO pe frecvenţele joase (CA situată sub CO care apare normală), apoi curbele CA şi CO se apropie între ele prin revenirea la normal a CA pentru frecvenţele înalte,
- deficit auditiv mixt (de percepţie şi de transmisie)
- diferenţa între CA şi CO (CA sub CO) pe frecvenţele joase (componente de transmisie),
- sau curbele CA şi CO fără diferenţe între ele, dar înregistrând amândouă o cădere pe frecvenţele înalte (componente de percepţie).

Interpretarea unei audiograme se face întotdeauna având în vedere şi corecţia de presbiacuzie, care reprezintă pierderea fiziologică a acuităţii auditive datorită vârstei (12). Valorile corecţiei de presbiacuzie sunt redate în tabelul I.

Pentru o mai bună înţelegere a inter-

TABELUL I
Corecţia deficitului de presbiacuzie

Vârsta (ani)	Corecţia în dB pentru frecvenţele [Hz]						
	125	250	500	1000	2000	4000	8000
20 - 29	0	0	0	0	0	3	5
30 - 39	5	5	5	5	6	14	16
40 - 49	7	7	7	8	8	21	25
50 - 59	10	10	12	12	13	29	32
60 - 69	14	14	15	19	24	40	48
70 - 79	18	19	23	24	31	47	59
80 -	22	23	27	33	39	56	60

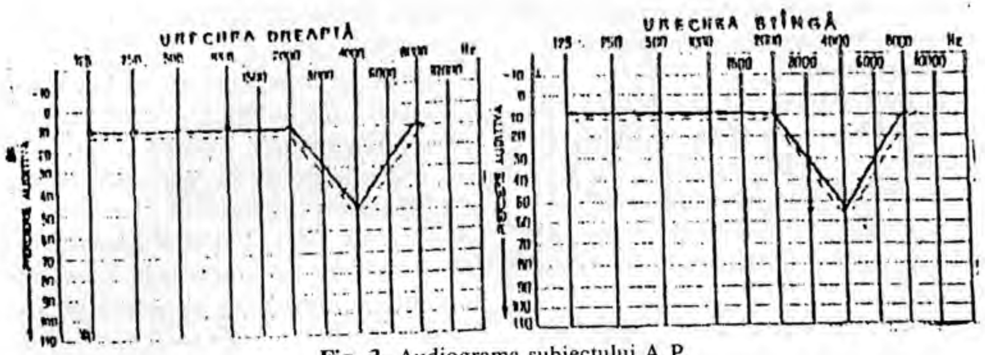


Fig. 3. Audiograma subiectului A.P.

pretării unei audiograme făcută unui subiect expus la zgomot profesional, propunem spre exemplificare următoarele două cazuri.

CAZUL 1.

A. P., 32 ani, vechime în muncă 12 ani, nivelul zgomotului 93 dBA. Nu a purtat antifoane, neagă antecedente ORL şi medicaţie ototoxică.

Audiograma (fig. 3) s-a efectuat după un repaus auditiv de 16 ore (inclusiv orele de somn).

Interpretarea audiometriei :

Este un deficit auditiv de percepţie (curbele CA şi CO sunt fără diferenţe între ele pe tot traseul, fiind normale pe frecvenţele joase şi înregistrând amândouă o cădere la 50 dBA pentru 4000 Hz)

Se face corecţia de presbiacuzie dBA (tabelul I) la 4000 Hz (unde, evident, deficitul auditiv este foarte accentuat):

50 dBA - 14 dBA = 36 dBA

36 dBA > 30 dBA

Conform definiţiei, subiectul A.P. suferă de *hipoacuzie profesională* (îndeplineşte toate criteriile acestei afecţiuni).

CAZUL 2.

V. I., 48 ani, vechime în muncă 28 ani, nivelul zgomotului 95 dBA. Nu a purtat antifoane, neagă antecedente ORL şi medicaţie ototoxică.

Audiograma (fig. 4) s-a efectuat după un repaus auditiv de 40 ore (inclusiv orele de somn).

Interpretarea audiometriei :

Este un deficit auditiv de percepţie (curbele CA şi CO sunt fără diferenţe între ele pe tot traseul)

Se face corecţia de presbiacuzie (tab. I) la 500 Hz, 1000 Hz şi 2000 Hz):

Ureche dreaptă:

500 Hz: 40 dBA - 7 dBA = 33 dBA

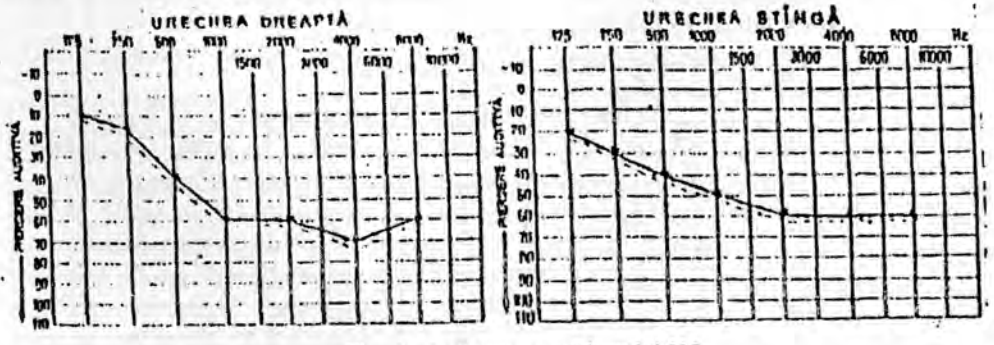


Fig. 4. Audiograma subiectului V.I.

1000 Hz : 60 dBA - 8 dBA = 52 dBA

2000 Hz : 60 dBA - 8 dBA = 52 dBA

Ureche stângă :

500 Hz: 40 dBA - 7 dBA = 33 dBA

1000 Hz : 50 dBA - 8 dBA = 42 dBA

2000 Hz : 60 dBA - 8 dBA = 52 dBA

Media aritmetică :

Ureche dreaptă : (33 dBA + 52 dBA + 52 dBA)/3 = 45,7 dBA

Ureche stângă : (33 dBA + 42 dBA + 52 dBA)/3 = 42,3 dBA

Ambele urechi au deficit auditiv mai mare de 25 dBA

Conform definiţiei, subiectul V. I. suferă de *surditate profesională* (îndeplineşte toate criteriile acestei afecţiuni).

CONCLUZII

Funcţia importantă a mecanismului auditiv este de a converti energia mecanică a undelor de presiune sonoră în răspuns electrochimic şi mai departe în senzaţie auditivă. Expunerea excesivă la zgomot poate deteriora limitele fiziologice ale mecanismului auditiv producând efecte dăunătoare locale. Efectele locale sunt hipoacuzia şi surditatea de percepţie, boli profesionale ireversibile care sunt dificil de tratat, dar uşor de prevenit (13, 14).

Audiometria rămâne o metodă simplă şi ieftină pentru depistarea şi urmărirea scăderii acuităţii auditive (11).

BIBLIOGRAFIE

1. Johansson M, Arlinger S. Reference data for evaluation of occupationally noise-induced hearing loss. *Noise Health* 2004 ; 6 (24) : 35-41.
2. Niculescu T, Todea A, Toma I et al. *Medicina muncii*. Bucureşti : Ed. Medmun, 2003, 379-388.
3. Achimescu L, Anghel E, Ataman T et al. *Otologie*. Bucureşti : Ed. Tehnică, 2002, 164-167.
4. Dallos P. The active cochlea. *J Neurosci* 1992 ; 12 (12) : 4575-4585.
5. Thiery L, Meyer-Bisch C. Hearing loss due to partly impulsive industrial noise exposure at levels between 87 and 90 dB(A). *J Acoust Soc Am* 1988 ; 84 (2) : 651-659.
6. Kamal AA, Mikael RA, Faris R. Follow-up of hearing thresholds among forge hammering workers. *Am J Ind Med* 1989 ; 16 (6) : 645-658.
7. Johnson DL. Field studies : industrial exposures. *J Acoust Soc Am* 1991 ; 90 (1) : 170-174.
8. Van der Werff KR, Brown CJ. Effect of Audiometric Configuration on Threshold and Suprathreshold Auditory Steady-State Responses. *Ear & Hearing* 2005 ; 26 (3) : 310-326.
9. McBride DI, Williams S. Audiometric notch as a sign of noise induced hearing loss. *J Occup Environ Med* 2001 ; 58 : 46-51.
10. Seixas NS, Kujawa SG, Norton S, Sheppard L, Neitzel R, Slee A. Predictors of hearing threshold levels and distortion product otoacoustic emissions among noise exposed young adults. *J Occup Environ Med* 2004 ; 61 : 899-907.
11. Ahmed HO, Dennis JH, Ballal SG. The accuracy of self-reported high noise exposure level and hearing loss in a working population in Eastern Saudi Arabia. *Int J Hyg Environ Health* 2004 ; 207 (3) : 227-234.
12. Nozza RJ, Henson A. Unmasked thresholds and minimum masking in infants and adults : separating sensory from nonsensory contributions to infant-adult differences in behavioral thresholds. *Ear & Hearing* 1999 ; 20 (6) : 483.
13. Hong O. Hearing loss among operating engineers in American construction industry. *Int Arch Occup Environ Health* 2005 ; 78 (7) : 565-574.
14. Jenstad LM, Cornelisse LE, Seewald RC. Effects of test procedure on iIndividual loudness functions. *Ear & Hearing* 1997 ; 18 (5) : 401-408.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRUGIE ARTICOLE ORIGINALE

IZOLAREA DE INSULE PANCREATICE DE LA DONATOR ÎN MOARTE CEREBRALĂ

Simona Dima[1], V. Sârbu[1], Doina Balaban[2], F. Botea[1], Raluca Pasăre[1]
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Chirurgicală
2 Departamentul de Biochimie

PANCREATIC ISLETS ISOLATION FROM BRAIN DEAD DONORS (Abstract): The paper analyzes a number of 5 cases of pancreatic islet cells isolation, purification and culture extracted from the pancreas of brain-dead donors. For the isolation stage the authors used the "two-step" digestion method. The isolated pancreatic islet cells were morphologically and functionally analyzed by assessing their viability and purity. For the in-vivo experiments the authors used animals with Streptozotocin induced diabetes. The data clearly indicated a high efficiency of collection providing an optimal number of transplantable pancreatic islet cells. **Key words**: PANCREATIC ISLETS, TRANSPLANTATION, DONOR

Diabetul şi complicaţiile asociate acestuia afectează la nivel mondial peste 200 milioane de oameni, ceea ce reprezintă 6% din populaţia globului, iar în America de Nord este a patra cauză de deces (1). Este clar demonstrat prin studii efectuate de către DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) că insulinoterapia nu poate substitui funcţia normală a celulelor beta, riscul complicaţiilor secundare diabetice nu este eliminat, iar incidenţa episoadelor hipoglicemice este crescută (2). Înlocuirea celulelor beta prin alotransplantul de organ (pancreas) sau celule (insule) este singurul tratament care poate restabili metabolismul glucidic normal la pacienţii insulinodependenţi.

Protocoalele dezvoltate recent au făcut din transplantul clinic de insule pancreatice o alternativă la transplantul vascularizat de pancreas pentru DZ tip 1 (3). Studii recente au demonstrat faptul că rezultatele obţinute în transplantul de insule sunt comparabile cu cele din transplantul integral de pancreas în ceea ce priveşte efectul asupra complicaţiilor diabetice (4).

Considerând transplantul de insule pancreatice o alternativă viabilă în terapia diabetului zaharat tip 1 am implementat un program de transplant de insule pancreatice, incluzând şi standardizarea metodei de izolare de insule pancreatice de la donator în moarte cerebrală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Protocolul folosit in studiul nostru implică (fig. 1) prelucrarea pancreasului donor, cultivarea şi apoi testarea in vivo a insulelor pancreatice obţinute, prin transplantarea la şoareci Wistar cu diabet indus cu Streptozotocin (STZ). Preparatul celular obţinut a fost cultivat în două moduri diferite, în funcţie de intervalul de timp necesar, de mediul de cultură folosit, iar rezultate au fost analizate din punct de vedere morfofuncţional.

Prelevarea pancreasului. Prelevarea pancreasului de la donor în moarte cerebrală s-a realizat respectând legislaţia pentru transplant aflată în uz. Pentru evaluarea donorului am folosit un formular standardizat (fig. 2), modificat după ITR (*Islet Transplant Registry*). Criteriile de excludere a donatorului de pancreas au fost reprezentate, în special de: istoric de diabet, teste pozitive pentru hepatită B, C, HIV, infecţii sistemice, traumatisme pancreatice, prezenţa de tumori extracraniale.

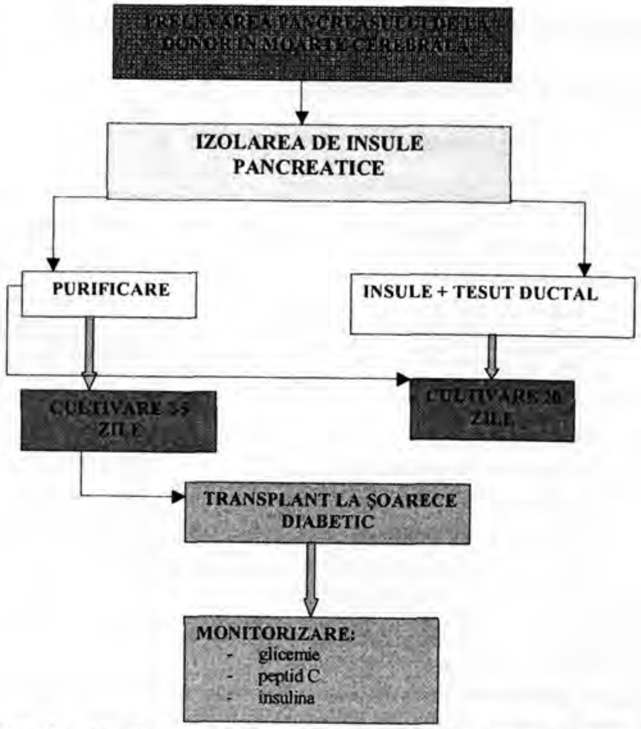
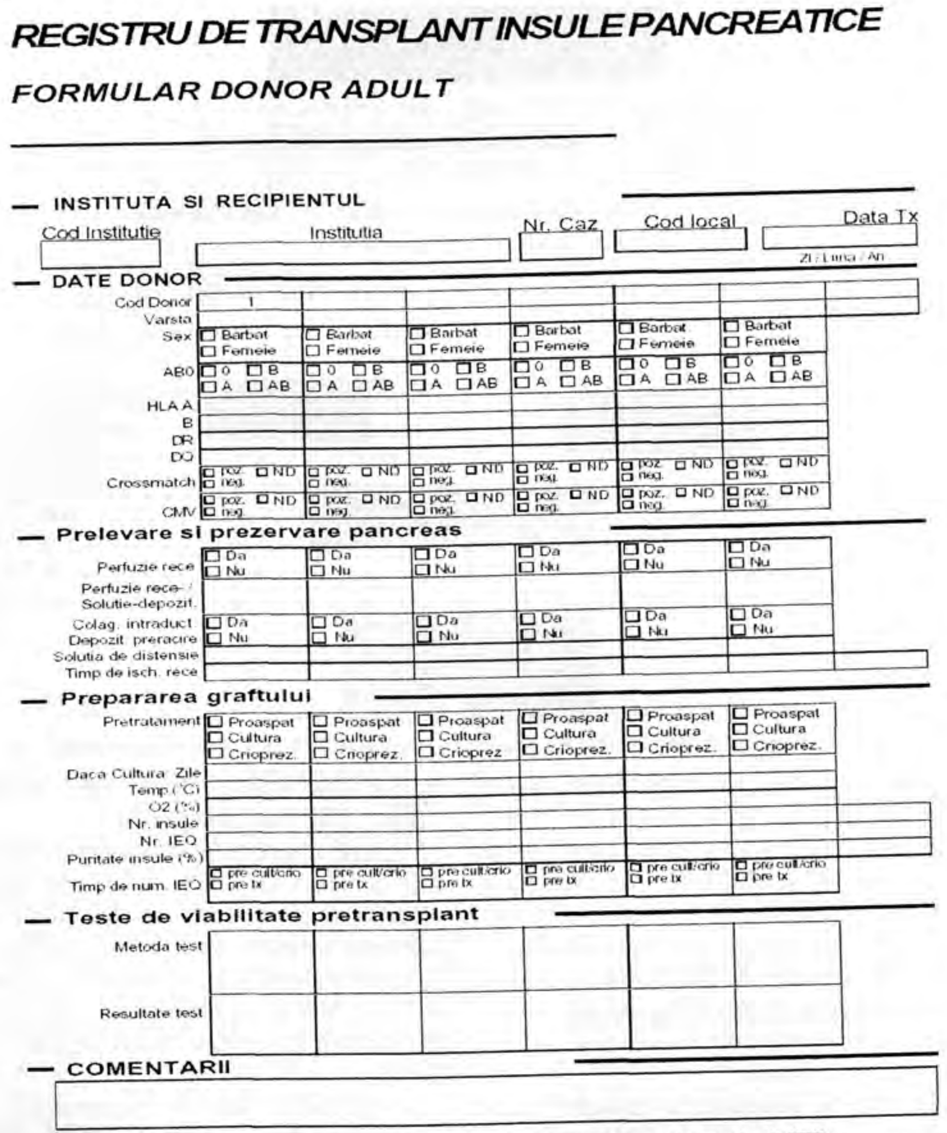

PRELEVAREA PANCREASULUI DE LA DONOR ÎN MOARTE CEREBRALĂ
IZOLAREA DE INSULE PANCREATICE
PURIFICARE
INSULE + TESUT DUCTAL
CULTIVARE 3-5 ZILE
CULTIVARE 20 ZILE
TRANSPLANT LA ŞOARECE DIABETIC
MONITORIZARE:
- glicemie
- peptid C
- insulina

Fig. 1. Protocol pentru izolare de insule pancreatice de la donor în moarte cerebrală

Izolarea şi propagarea insulelor pancreatice. Pentru *izolarea insulelor pancreatice* în cele cinci cazuri am folosit metoda "two step" de digestie enzimatică. Această metodă constă în canularea ductului pancreatic şi injectarea soluţiei de Liberază (Liberază HI, Roche), urmată de distensia enzimatică a pancreasului. După fragmentarea pancreasului destins acesta este supus celor două faze de digestiei enzimatice: faza de digestie la cald, la 37^0C, urmată de digestia la rece la 4^0C, în soluţie de prezervare Los Angeles Preservation solution 1 (LAP1) descrisă anterior (5).

Pentru a aprecia posibilitatea transplantării clinice a insulelor izolate am utilizat criteriile impuse de echipa din Edmonton, şi anume: o masă minimă de insule de 4000 IE (islet equivalents)/kgc, o viabilitate minimă de 70%, nivelul endotoxinemiei $< 5U$ endotoxin/kgc şi volumul tisular obţinut < 5 cm^3 (6).

Propagarea insulelor pancreatice s-a realizat într-un mediu ce conţine: RPMI 1640 (Sigma), 1% ITS (Insulina 6,25 μg/ml, transferină 6,25 μg/ml, acid selenic 6,25 ng/ml), acid linoleic, albumină umană şi 16 μM/l ZnSO4. Mediul de cultură a fost schimbat zilnic în prima săptămână, apoi la 2 zile în următoarele 2 săptămâni şi în ultimele 2 săptămâni odată pe săptămână. Insulele au fost cultivate la o densitate tisulară de 400 IEQ/ml, in cutii de cultură T175. Pentru insulele cultivate pe o peri-



REGISTRU DE TRANSPLANT INSULE PANCREATICE

FORMULAR DONOR ADULT

— INSTITUTA SI RECIPIENTUL

Cod Institutie	Institutia	Nr. Caz	Cod local	Data Tx
				Zi / Luna / An

— DATE DONOR

Cod Donor	1					
Varsta						
Sex	☐ Barbat ☐ Femeie	☐ Barbat ☐ Femeie	☐ Barbat ☐ Femeie	☐ Barbat ☐ Femeie	☐ Barbat ☐ Femeie	☐ Barbat ☐ Femeie
AB0	☐ 0 ☐ B ☐ A ☐ AB	☐ 0 ☐ B ☐ A ☐ AB	☐ 0 ☐ B ☐ A ☐ AB	☐ 0 ☐ B ☐ A ☐ AB	☐ 0 ☐ B ☐ A ☐ AB	☐ 0 ☐ B ☐ A ☐ AB
HLA A						
B						
DR						
DQ						
Crossmatch	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.
CMV	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.	☐ poz. ☐ ND ☐ neg.

— Prelevare si prezervare pancreas

Perfuzie rece	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu
Perfuzie rece- / Solutie-depozit.						
Colag. intraduct. Depozit. preracire	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu	☐ Da ☐ Nu
Solutia de distensie						
Timp de isch. rece						

— Prepararea graftului

Pretratament	☐ Proaspat ☐ Cultura ☐ Crioprez.	☐ Proaspat ☐ Cultura ☐ Crioprez.	☐ Proaspat ☐ Cultura ☐ Crioprez	☐ Proaspat ☐ Cultura ☐ Crioprez.	☐ Proaspat ☐ Cultura ☐ Crioprez.	☐ Proaspat ☐ Cultura ☐ Crioprez.
Daca Cultura: Zile						
Temp (°C)						
O2 (%)						
Nr. insule						
Nr. IEQ						
Puritate insule (%)						
Timp de num. IEQ	☐ pre cult/crio ☐ pre tx	☐ pre cult/crio ☐ pre tx	☐ pre cult/crio ☐ pre tx	☐ pre cult/crio ☐ pre tx	☐ pre cult/crio ☐ pre tx	☐ pre cult/crio ☐ pre tx

— Teste de viabilitate pretransplant

Metoda test						
Resultate test						

— COMENTARII

Fig. 2. Formular pentru donor de insule pancreatice adaptat după ITR

oadă mai lungă de timp temperatura de cultivare a fost redusă din ziua 5 la 28°C.

Determinarea viabilităţii şi a purităţii insulelor. Coloraţia cu DTZ (Dithizonă) a fost folosită pentru a determina viabilitatea insulelor, cu ajutorul microscopului inversat, folosind un obiectiv de 40x.

Determinarea ratei de recuperare a insulelor (RPI). Numărul de insule viabile s-a determinat în zilele 3, 6, 12, 20, 30 cuantificând IEQ. Prin determinarea numărului de insule s-a determinat rata de recuperarea a insulelor prin formula: RPI = IE cuantificată la momentul respectiv de timp t/IE cuantificat în ziua 0 (t=3,6,12,20, 30).

Evaluarea microbiologică. Inspecţia vizuală a vaselor de cultură s-a realizat periodic şi a fost negativă în toate cazurile.

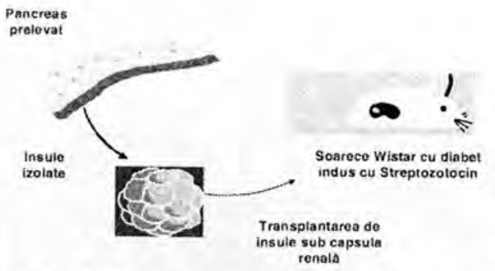

Pancreas prelevat
Insule izolate
Soarece Wistar cu diabet indus cu Streptozotocin
Transplantarea de insule sub capsula renală

Fig. 3. Testarea *in vivo* a insulelor izolate

Probele de sterilitate prelevate la intervale variate de timp din supernatantul mediului de cultură au fost negative.

Transplantul insulelor pancreatice *in vivo*. În acest studiu am folosit şoareci Wistar, care au devenit diabetici prin administrarea de STZ (200 mg/kg i.p) în doza unică. Funcţionalitatea insulelor s-a verificat prin transplantarea a 1500 IE sub capsula renală stîngă. Fiecare injectare s-a realizat prin folosirea unui tub de polietilen, adaptat la o seringă Hamilton, inserat la nivelul polului inferior al rinichiului stâng. Glicemia a fost monitorizată zilnic, folosind Glucometru portabil (fig. 3). Pentru a preveni rejetul xenogrefei s-a administrat un regim imunosupresor ce a constat în: Micophenolat mofetil (Cell Cept, Roche) 40 mg/kg şi Tacrolimus (Fujisawa) 1 mg/kgc/zi, administrarea începând cu o zi înainte de transplant.

Examinarea histologică. Fragmentele tisulare obţinute prin sacrificarea şoarecilor transplantaţi în ziua 21 postransplant au fost fixate in paraformaldehidă şi incluse în parafină, s-au secţionat şi colorat cu HE (Hematoxilina Eozină), Van Gieson, Masson, PAS si Carmin Best. Secţiuni consecutive au fost efectuate şi analizate cu anticorpi monoclonali pentru Insulină, Glucagon şi Somatostatin (Dako), CD4 şi CD8 (Sigma Aldrich) folosind protocoalele furnizorilor.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Izolarea de insule pancreatice. Etapele izolării de insule pancreatice sunt redate grafic (fig. 4-9) iar rezultatele sunt sumarizate in tabelul I. La cele cinci cazuri analizate am înregistrat ca şi cauză de deces prezenţa traumatismelor craniocerebrale în 4 situaţii şi într-un caz prezenţa unui AVC. La nici un donator nu s-a observat prezenţa de leziuni traumatice abdominale. Din examinarea variabilelor donorului care pot influenţa rezultatele obţinute se remarcă o digestie enzimatică mai dificilă la donorul în vârstă de 25 de ani, cu prelungirea timpului de digestie şi de apariţie a insulelor separate de ţesutul exocrin, precum şi existenţa unui număr de insule izolate mai redus decât la ceilalţi donatori.

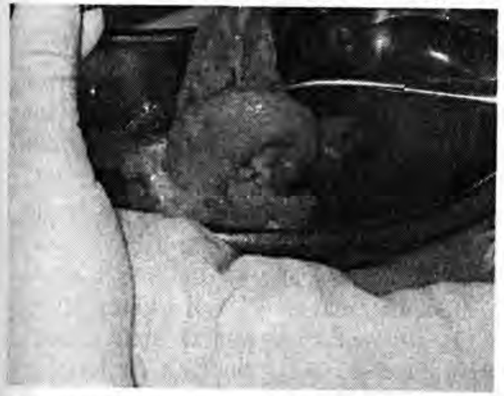


Fig. 4. Izolarea pancreasului uman. Se constata integritatea capsulei pancreatice. Ţesutul fibros peripancreatic este îndepărtat înainte de injectarea Liberazei

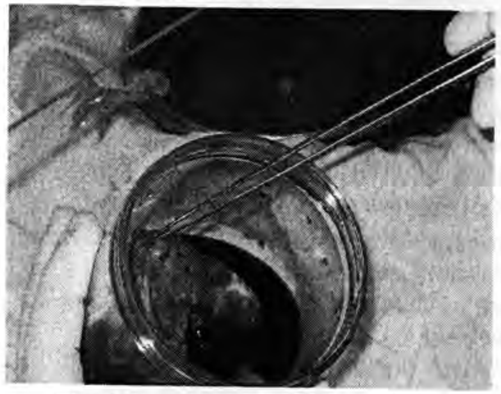


Fig. 5. Imersia pancreasului în soluţie betadinată pentru realizarea decontaminării bacteriene

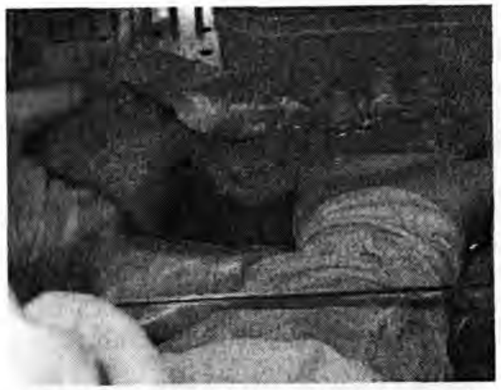


Fig. 6. Blocul duodeno-pancreatic in timpul procedurii de disecţie a pancreasului sub hota cu flux laminar

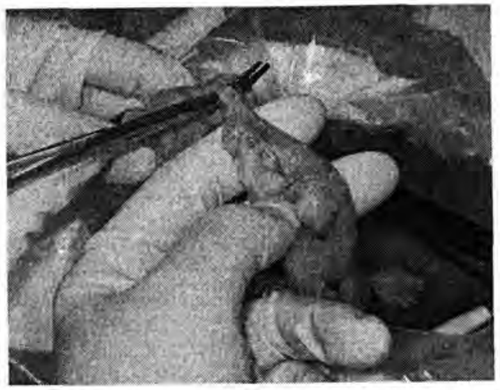


Fig. 7. Separarea pancreasului de duoden

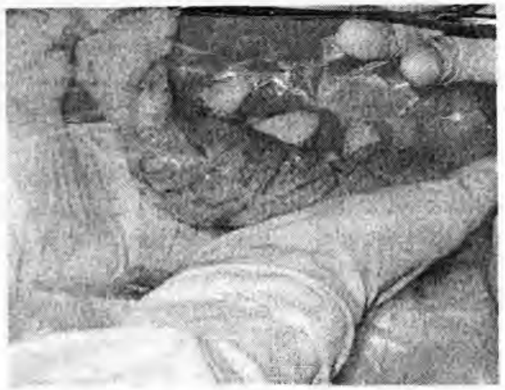


Fig. 8. Canularea ductului pancreatic cu un angiocateter de 18G şi infuzarea soluţiei de Liberază. Se observă distensia pancreasului

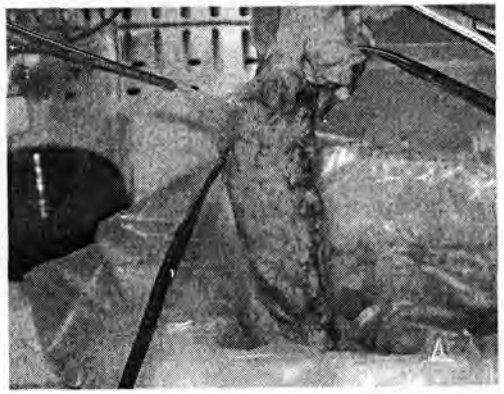


Fig. 9. Eliberarea pancreasului de structurile înconjurătoare şi pregătirea acestuia pentru digestie

Compoziţia parenchimului pancreatic, cu o cantitate mai mică de ţesut conjuctiv în jurul insulelor poate explica obţinerea unui număr mai scăzut de insule în cazul donatorului cu vârsta de sub 20 de ani. Rezultate anterioare demonstrează că numărul de insule pancreatice obţinute de la donatori cu vârsta peste 50 de ani este similar cu cel obţinut de la donator cu vârsta de peste 20 de ani (7,8).

Din punct de vedere al donorului de insule pancreatice am respectat parametrii Diabetes Control and Complications Trial pentru cele 5 cazuri din seria noastră:

Vârsta donorului: cele mai multe centre de transplant acceptă vârste cuprinse între 5 şi 55 de ani, considerând că vârsta pacientului reprezintă un factor important în reuşita transplantului. Cazurile analizate s-au încadrat in limita de vârsta acceptată, vârsta medie a donatorilor fiind de 46 de ani.

Glicemia: s-a încadrat în limitele admise, şi anume, mai mică decât 200 mg/ml.

Condiţii de deces: traumatismul craniocerebral a fost cauza principală de deces in seria prezentată.

Timpul de la internare la deces a fost în limitele general acceptate de mai puţin de două zile de la internare. Criteriile de selecţie a donatorilor pentru prelevarea de pancreas în vederea izolării de insule pancreatice au fost respectate, chiar dacă izolarea de insule pancreatice nu a urmărit obţinerea de insule pancreatice ce urmau a fi folosite clinic.

TABELUL I

Caracteristicile izolării de insule pancreatice de la donator in moarte cerebrală*

Vârsta medie (ani)	Greutate medie donator (Kg)	Timp de ischemie caldă (minute)	Indice de greutate corporală (kg/m^2)	Greutate pancreas (g)	% pancreas digerat	Puritate% insule izolate	Viabilitate %	Volum tisular total final (ml)	Ţesut pancreatic nedigerat (g)
46 ± 15.12	76 ± 10.58	10 ± 2.55	26 ± 1.58	81.9 ± 3.64	80.5 ± 2.37	68,3 ± 8.84	87 ± 4.64	4.2 ± 0.38	9 ± 0.79

* Valorile sunt exprimate ca medie ± deviaţia standard (Excel Microsoft Pack).

În toate cazurile prezentate am folosit pentru prezervarea produsului de digestie soluţia LAP1, preparată în cadrul Laboratorului de Izolare de Insule Pancreatice din Constanţa. Prin metoda de digestie folosită pancreasul a fost total izolat în aproximativ 70 de minute, iar numărul mediu de insule izolate a fost de 5200±500 IEQ/g de ţesut pancreatic. Prelungirea perioadei de digestie enzimatică produce efecte toxice ce au drept rezultat apariţia de leziuni tisulare, dar şi scăderea numărului de insule pancreatice obţinute (9).

Din punct de vedere morfologic, la 4 zile de la izolare, insulele pancreatice prezintă o formă sferică, cu margini bine definite, fără arii de necroză centrală. În ziua 10, în zona centrală a insulelor pancreatice se observă apariţia unor zone necrotice. Prezenţa ariilor de necroză este asociată cu dimensiunea insulelor pancreatice, fiind mai mari la insulele pancreatice cu dimensiuni mari. În ziua a 15-a de cultură 8% din insulele pancreatice sunt necrotice. Nicotinamida şi vitamina C au fost folosite atât în faza de izolare a insulelor pancreatice, cât şi în cea de cultivare a acestora, demonstrând un rol protector asupra insulelor pancreatice.

Evaluarea *in vivo* a insulelor pancreatice. Evoluţia valorilor glicemice la recipienţii STZ diabetici posttransplant este reprezentată în fig. 10. Administrarea de STZ in doză unică a dus la apariţia hiperglicemiei, după o perioadă de latenţă de 2+/-0,7 zile, moment în care s-a realizat transplantul de insule pancreatice umane cultivate. Nivelul glicemiei sangvine s-a normalizat, în medie, în a treia zi posttransplant de insule pancreatice, normoglicemia fiind menţinută apoi pe toată perioada analizată. Leziunile histologice ale recipientului cu rejet de xenogrefă, observându-se infiltraţia cu CD4, CD8, dar şi leziuni de nefropatie diabetică cu aspect de leziune nodulară glomerulară cu infiltrate limfoplasmocitare.

În cazul transplantării de insule pancreatice umane cultivate, care prezintă un grad de puritate scăzut, rezultatele obţinute au fost superioare sugerând astfel prezenţa unor factori favorizanţi derivaţi din celulele exocrine (10). Datele existente în literatură arată că obstacolul major în evoluţia favorabilă a transplantului de insule pancreatice este reprezentat de calitatea şi viabilitatea scăzută a insulelor pancreatice în momentul transplantului (11). În mod curent sunt folosite pentru păstrarea insulelor două metode: cultivarea pe o perioadă scurtă de timp la temperatura camerei, sau la temperatură joasă şi, respectiv, crioprezervarea. Cultivarea pe o perioadă scurtă de timp prezintă un impact pozitiv asupra imunogenicităţii insulelor, în timp ce cultivarea la temperatură scăzută reduce numărul de leucocite pasagere, ce acţionează ca celule prezentatoare de antigen. În timpul cultivării insulelor pancreatice, deprivarea de oxigen reprezintă principala cauză de pierdere a masei celulare. Un candidat promiţător împotriva deprivării de oxigen este neuroglobina (Ngb), o proteină citoplasmatică exprimată dominant în ţesuturile cu un consum crescut de oxigen, cum ar fi insulele Langerhans. Supraexprimarea Ngb în insulele cultivate le poate proteja de efectele toxice ale hipoxiei şi de alte injurii, care duc inevitabil la pierderea masei şi a funcţiei celulare (10).

În acest studiu am folosit un mediu de cultură îmbogăţit cu Nicotinamidă şi vitamina C, urmărind standardizarea acestei tehnici în cazul transplantului clinic de insule pancreatice. Folosind doze variate de Nicotinamidă în insulele umane proaspăt izolate, expresia TF (tissue factor) şi MCP-1 (macrophage chemoatractant protein), este redusă într-o manieră dependentă de doză (11,12). Se presupune că Nicotinamida interferă cu mecanismul ce implică factorul nuclear Kβ, un factor transcripţional pentru citokinele proinflamatorii şi pentru TF şi MCP-1 (13).

CONCLUZII

Tehnica de izolare two step folosită pentru izolarea de insule pancreatice, oferă posibilitatea obţinerii, prin minimizarea condiţiilor de lezare ischemică a insulelor, unui număr suficient de insule pancreatice dintr-un singur pancreas, care îndeplinesc şi din punct de vedere calitativ condiţiile necesare transplantării acestora la pacienţi cu Diabet zaharat tip 1. În cazurile analizate s-a observat ca prin cultivarea celulelor există posibilitatea realizării testelor de control al calităţii insulelor prin cultivarea acestora, oferind intervalul necesar pentru aceasta. Prin expunerea ţesutului pancreatic la vitamina C şi Nicotinamidă în procesul de izolare a insulelor, pierderea de celule pancreatice beta este redusă.

BIBLIOGRAFIE

1. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1936-1940.
2. *** Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1diabetes mellitus. *JAMA* 2002 ; 287 : 2563-2569.
3. Brandhorst D, Iken M, Tanioka Y, Brendel MD, Bretzel RG. Brandhorst H. Influence of Collagenase loading on long term preservation of pig pancreas by the two-layer method for subsequent islet isolation. *Transplantation* 2005 ; 79 (1) : 38-43.

4. Fioretto P, Foli F, Maffi P et al: Islet transplantation improves vascular diabetic complications in patients with diabetes who underwent kidney transplantation: a comparison between kidney-pancreas and kidney- alone transplantation. *Transplantation* 2003 ; 75 : 129-136.
5. Kenmochi T, Miyamoto M, Une S et al. Improved Quality and Yield of Islets Isolated from Human Pancreata Using a Two-Step Digestion Method. *Pancreas* 2000 ; 20 : 184-190.
6. O'Gorman D, Kin T, Richer B et al. The standardization of pancreas donor for islet isolation. *Transplantation* 2005 ; 27 : 801-806.
7. Toso C, Oberholzer J, Ris F et al. Factors affecting transplantation of Langerhans isolation yields. *Transplantation Proceedings* 2002 ; 34 : 826-827.
8. Hering BJ, Kandaswamy R, Harmon JV et al. Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti-CD3 antibody. *Am J Transplantation* 2004 ; 4 (3) : 390-401.
9. Gray DW, Morris PJ. Developments in isolated pancreatic islets transplantation. *Transplantation* 1987 ; 43 : 321-331.
10. Mendoza V, Klein D, Ichii H et al. Protection of islets in culture by delivery of oxygen binding neuroglobin via protein transduction. *Transplantation Proceedings* 2005 ; 37 : 237-240.
11. Matsumoto S, Zhang G, Qualley S et al. Analysis of donor factors affecting human islet isolation with current isolation protocol. *Transplantation Proceedings* 2004 ; 36 : 1034-1036.
12. Moberg L, Olsson A, Berne C et al. Nicotinamide inhibits tissue factor expression in isolated human pancreatic islets : implications for clinical islet transplantation. *Transplantation* 2003 15 ; 76 : 1285-1288.
13. Bretzel RG, Brandhorst D, Brandhorst H et al. Improved survival of intraportal pancreatic islet cell allografts in patients with type-1 diabetes mellitus by refined peritransplant management. *J Mol Med* 1999 ; 77 : 140-143.

NOUTĂŢI

ACŢIUNEA HIPOGLICEMIANTĂ A SCOARŢEI DE *TAXUS YUNNANENSIS* ÎN DIABETUL INDUS DE STREPTOZOTOCINĂ

În prezent, diabetul zaharat afectează aproximativ 6% din populaţia vestică şi se apreciază că în următorii ani incidenţa sa va creşte anual cu 6% astfel încât se estimează că în anul 2010 vor suferi de diabet zaharat 200-300 milioane persoane. Toate mijloacele terapeutice utilizate pentru reducerea hiperglicemiei (sulfoniluree, metaformin, inhibitori de alfa-glucozidază, insulină) au o eficienţă limitată şi determină variate efecte adverse. Din acest motiv, identificarea unor noi clase de compuşi cu potenţial hipoglicemiant a devenit o necesitate. Numeroase grupuri etnice din Asia, Africa şi America de Sud utilizează plante medicinale în tratamentul diabetului în timp ce în multe ţări dezvoltate din Europa, în America de Nord şi în Japonia se comercializează fitopreparate cu acţiune antidiabetică. În provincia chineză Yunnan scoarţa arborelui *Taxus yunnanensis* Cheng et L.K. Fu (*Taxaceae*) este utilizată în tratamentul afecţiunilor renale şi a diabetului zaharat. Din extractul apos obţinut din scoarţa arborelui au fost izolaţi trei derivaţi lignanici : izotaxirezinolul, taxirezinolul şi secoizolaricirezinolul. Efectele hipoglicemiante ale acestor compuşi au fost evaluate în diabetul indus de streptozotocină. Cei trei derivaţi lignanici au fost administraţi i.p. în doză de 100 mg/kg. Izotaxirezinolul a redus nivelul glicemiei cu 34,5%, în timp ce taxirezinolul şi secoizolaricirezinolul l-au redus cu 20,9% şi respectiv, cu 33,4%. Martorul pozitiv, constituit dintr-un amestec de tolbutamidă (200 mg/kg) şi buformin (1 mg/kg), a redus glicemia cu numai 24% (Banskota AH, Nguyen NT, Tezuka Y, Nobukawa T, Kadota S. Hypoglycemic effects of the wood of *Taxus yunnanensis* on streptozotocin-induced diabetic rats and its active components. *Phytomedicine* 2006 ; 13 : 109–114).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

STUDIU EXPERIMENTAL COMPARATIV PRIVIND INFLUENŢA DIVERSELOR SUBSTANŢE FARMACOLOGICE ADMINISTRATE INTRAPERITONEAL ASUPRA APARIŢIEI ŞI INTENSITĂŢII SINDROMULUI ADERENŢIAL PERITONEAL

D. Perju[1], **Cr. Lupaşcu**[2]
1 Spitalul Judeţean de Urgenţe Bacău
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica I Chirurgie

COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY REGARDING THE INFLUENCE OF DIFFERENT LOCALLY ADMINISTERED PHARMACOLOGICAL DRUGS ON PERITONEAL ADHESION APPEARANCE (Abstract) : The paper evaluates the intensity of peritoneal adhesions induced by talc administration on Wistar rats, alone and in association with different other substances. The comparative study was performed on 40 rats, separated in 5 groups : group A was injected intraperitoneally with talc, group B with talc and streptokinase, group C with talc and heparin, group D with talc and dexametasone and group E with talc and dextran. The adherence syndrome was evaluated after 3 weeks, scoring 5 parameters : number, density, strength, vascularization, topography and granulomas. The sum of these 5 parameters was defined as the adherence score. The best results in preventing adhesion formation are obtained with the intraperitoneal administration of dextran and streptokinase. **Key words** : ADHERENCE SYNDROME

Sindromul aderenţial peritoneal postoperator reprezintă *rezultanta unui complex de factori* cu acţiune si influenţă variabilă. Sunt incriminaţi foarte numeroşi factori etiologici în formarea aderenţelor, printre care amintim traumatismul local, desicarea, ischemia şi corpii străini (1).

Substratul histopatologic al formării aderenţelor intraperitoneale este reprezentat de către *reacţia inflamatorie peritoneală*, care antrenează formarea unui exsudat inflamator ce conţine benzi de fibrină. Acest exsudat fibrinos se organizează şi este invadat de către fibroblaşti, care produc colagenul caracteristic ţesutului fibros. În mod normal, mezoteliile de tipul peritoneului posedă o capacitate fibrinolitică exercitată de către activatorul tisular al plasminogenului, care lizează fibrina înainte de organizarea exsudatului. Pierderea activităţii fibrinolitice se datorează producţiei de către seroasele inflamate a unui inhibitor al activatorului tisular al plasminogenului, mediat de către citokinele TNF, IL1 şi IL6 (2).

În ceea ce priveşte *frecvenţa sindromului aderenţial, aceasta este evident subevaluată*, majoritatea situaţiilor cu corespondent anatomopatologic nemanifestandu-se şi clinic. Studiile experimentale sunt totuşi limitate de dificultăţile de evaluare şi cuantificare a fenomenului aderenţial (3).

Principalele direcţii de acţiune au fost identificate în *ajustarea tehnicii chirurgicale,* care să reducă traumatismul intraoperator şi în introducerea de substanţe adjuvante intraperitoneal, care să prevină formarea aderenţelor. O mare varietate de *substanţe* au fost utilizate în studii experimentale în administrare locală sau sistemică, incluzând antiinflamatoriile nesteroidiene, corticoizii, antihistaminicele, antioxidanţii, vitamina E sau calciu-blocantele. Anticoagulantele de tipul dicumarinicelor sau al heparinei sunt eficiente, dar induc un risc evident de hemoragie intraperitoneală. Fibrinoliticele de tipul streptokinazei, urokinazei, plasminei sau activatorului tisular al plasminogenului au fost utilizate mai ales în administrarea locală prin încorporarea într-un gel de eliberare lentă. Stimularea peristaltismului intestinal nu şi-a dovedit eficienţa. *Separarea mecanică a suprafeţelor peritoneale* se face cu betadină, dextran 70, carboximetilceluloză, celuloză oxidată regenerată sau combinaţia de acid hialuronic şi carboximetilceluloză (4,5,6,7,8).

Studiul experimental efectuat îşi propune să evalueze *intensitatea sindromului aderenţial intraperitoneal* la şobolani de laborator, declanşat artificial prin injectarea unei suspensii de talc în cavitatea peritoneală, *concomitent cu diverse substanţe farmacologice* cu posibil efect antagonist asupra genezei aderenţelor peritoneale (1,2).

MATERIAL ŞI METODĂ

Intensitatea sindromului aderenţial intraperitoneal a fost evaluată pe un lot de 40 şobolani albi de laborator. Aceştia au fost împărţiţi în 5 grupuri de câte 8 animale. Toate animalele au fost injectate intraperitoneal cu câte 5 ml suspensie de talc, substanţă cu potenţial aderenţial cunoscut, injectarea fiind repetată după 7 zile. *Grupul A*, considerat grupul martor, nu a mai primit nici o altă substanţă, pentru a permite etalonarea unui răspuns aderenţial standard. *Grupurile B, C, D şi E* au fost injectate intraperitoneal suplimentar cu o serie de substanţe considerate a avea un posibil efect de inhibare a formării aderenţelor. Injectarea a fost repetată la fiecare 3 zile, substanţele folosite fiind : streptokinaza 50000 UI (grupul B), Fragmin 2000UI (grupul C), Dexametazona 8 mg (grupul D), Dextran 40 5 ml (grupul E). *Cuantificarea sindromului aderenţial* intraperitoneal s-a efectuat la 21 zile, prin laparotomie, folosind 6 parametri, pentru fiecare din aceştia acordându-se până la maxim 5 puncte. Aceşti parametri sunt : 1) *numărul* aderenţelor, pentru fiecare 2 aderenţe distincte acordându-se câte un punct ; 2) *densitatea* aderenţelor : peste 20 mm 1 punct ; între 10-20 mm 2 puncte ; între 5-10 mm 3 puncte ; între 3-5 mm 4 puncte ; sub 3 mm 5 puncte ; 3) *tăria* sau *tenacitatea* aderenţelor : detaşarea completă şi facilă a ţesutului aderenţial în întregime 1 punct ; detaşare facilă dar incompletă a ţesutului aderenţial 2 puncte ; detaşare instrumentală ascuţită a aderenţei în întregime 3 puncte ; detaşare parţială instrumentală ascuţită a aderenţei 4 puncte ; secţiunea aderenţei fără vreo posibilitate de detaşare 5 puncte ; 4) *vascularizaţia de neoformaţie* la nivelul ţesutului aderenţial : sub 20% din suprafaţa aderenţei 1 punct ; între 20-40% din suprafaţa aderenţei 2 puncte ; între 40-60% din suprafaţa aderenţei 3 puncte ; între 60-80% din suprafaţa aderenţei 4 puncte ; peste 80% din suprafaţa aderenţei 5 puncte ; 5) *tipul* şi *localizarea* aderenţelor : pelicule aderenţiale la nivelul ţesutului grăsos intraperitoneal 1 punct ; pelicule aderenţiale la nivel epiploic 2 puncte ; aderenţe la nivel parietal 3 puncte ; aderenţe la nivelul viscerelor parenchimatoase 4 puncte ; aderenţe la nivelul intestinului 5 puncte ; 6) *incidenţa granuloamelor de corp străin* raportată la numărul corpilor străini (talcoame) constataţi intraperitoneal : incidenţă de 20% 1 punct ; incidenţă de 40% 2 puncte ; incidenţă de 60% 3 puncte ; incidenţă de 80% 4 puncte ; incidenţă de 100% 5 puncte.

Intensitatea fenomenului aderenţial a fost denumită *scor aderenţial* şi considerată suma celor 5 parametri, sub 10 puncte corespunzând unui sindrom aderenţial minim, 10-25 puncte unui sindrom aderenţial mediu şi peste 25 puncte unui sindrom aderenţial sever.

REZULTATE

Valorile obţinute pentru *grupul martor A* au fost următoarele: 1) numărul aderenţelor: 4, 4, 4, 5, 3, 5, 5, 5 puncte; 2) densitatea aderenţelor: 5, 5, 4, 5, 2, 3, 5, 5 puncte; 3) tăria aderenţelor: 5, 4, 5, 4, 5, 5, 4, 3 puncte; 4) vascularizaţia aderenţelor: 5, 5, 3, 4, 3, 3, 5, 5 puncte; 5) tipul şi localizarea aderenţelor: 3, 4, 5, 5, 5, 5, 5, 4 puncte; 6) tipul talcoamelor intraperitoneale: 5, 5, 4, 4, 5, 4, 3, 5 puncte.

Grupul B, la care s-a injectat *streptokinază* intraperitoneal, a fost evaluat cu următoarele valori: 1) numărul aderenţelor: 2, 3, 2, 4, 2, 2, 3, 2 puncte; 2) densitatea aderenţelor: 1, 2, 1, 2, 1, 1, 3, 1 puncte; 3) tăria aderenţelor: 2, 1, 4, 1, 2, 1, 1, 3 puncte; 4) vascularizaţia aderenţelor: 3, 1, 3,1, 2, 2, 5, 1 puncte; 5) localizarea aderenţelor: 3, 3, 3, 3, 3, 3, 4, 3 puncte; 6) tipul talcoamelor intraperitoneale: 3, 3, 3, 5, 2, 3, 3, 2 puncte.

Pentru *grupul C,* injectat cu *heparină fracţionată,* cu greutate moleculară mică, au fost acordate următoarele puncte: 1) numărul aderenţelor: 2, 5, 3, 3, 3, 2, 4, 2 puncte; 2) densitatea aderenţelor: 4, 5, 2, 3, 5, 2, 3, 2 puncte; 3) tăria aderenţelor: 5, 3, 4, 5, 4, 4, 3, 5 puncte; 4) vascularizaţia aderenţelor: 3, 4, 5, 5, 5, 5, 1, 4 puncte; 5) localizarea aderenţelor: 5, 5, 3, 5, 4, 5, 4, 3 puncte; 6) tipul talcoamelor intraperitoneale: 3, 5, 4, 5, 4, 5, 3, 4 puncte.

În cazul *grupului D,* la care s-a injectat intraperitoneal *dexametazonă,* rezultatele obţinute au fost următoarele: 1) numărul aderenţelor: 2, 2, 5, 3, 4, 2, 3, 3 puncte; 2) densitatea aderenţelor: 4, 1, 3, 5, 3, 2, 4, 2 puncte; 3) tăria aderenţelor: 3, 3, 3, 3, 3, 3, 4, 3 puncte; 4) vascularizaţia aderenţelor: 3, 1, 4, 1, 1, 1, 5, 2 puncte; 5) localizarea aderenţelor: 4, 3, 3, 4, 5, 4, 1, 3 puncte; 6) tipul talcoamelor intraperitoneale: 3, 3, 3, 4, 3, 2, 5, 4 puncte.

Evaluarea sindromului aderenţial în cazul *grupului E,* la care s-a administrat *dextran*, a fost următoarea: 1) numărul aderenţelor: 3, 1, 1, 2, 2, 4, 1, 2 puncte; 2) densitatea aderenţelor: 2, 4, 1, 3, 3, 2, 4, 1 puncte; 3) tăria aderenţelor: 2, 1, 5, 1, 2, 1, 4, 2 puncte; 4) vascularizaţia aderenţelor: 2, 1, 4, 1, 3, 3, 1, 2 puncte; 5) localizarea aderenţelor: 2, 2, 3, 4, 2, 2, 3, 3 puncte; 6) tipul talcoamelor intraperitoneale: 2, 3, 3, 2, 4, 2, 3, 2 puncte.

TABELUL I

Analiza statistică a corelării dintre numărul aderenţelor intraperitoneale şi tipul substanţelor administrate

		Tipul substanţelor administrate intraperitoneal					**Total**
		talc	**talc+streptokinază**	**talc+heparină fracţionată**	**talc+dexametazonă**	**talc+ dextran**	
Numărul aderenţelor	2 aderenţe distincte					3	3
	4 aderenţe distincte		5	3	3	3	14
	6 aderenţe distincte	1	2	3	3	1	10
	8 aderenţe distincte	3	1	1	1	1	7
	10 aderenţe distincte	4		1	1		6
Total		8	8	8	8	8	40

Symmetric Measures

		Value	**Asymp. Std. Error**	**Approx. T**	**Approx. Sig.**
Nominal by Nominal	Phi	,864			,019
	Cramer's V	,432			,019
	Contingency Coefficient	,654			,019
N of Valid Cases		40			

TABELUL II

Analiza statistică a corelaţiei dintre *tipul şi localizarea* aderenţelor intraperitoneale şi tipul substanţelor administrate

		Tipul substanţelor administrate intraperitoneal					**Total**
		talc	**talc+streptokinază**	**talc+heparină fracţionată**	**talc+dexametazonă**	**talc+ dextran**	
Tipul şi localizarea aderenţelor	ţesut adipos intraperitoneal				1		1
	epiplon					4	4
	peritoneu parietal	1	7	2	3	3	16
	viscere parenchimatoase	3	1	2	3	1	10
	intestin	4		4	1		9
Total		8	8	8	8	8	40

Symmetric Measures

		Value	**Asymp. Std. Error**	**Approx. T**	**Approx. Sig.**
Nominal by Nominal	Phi	,973			,002
	Cramer's V	,486			,002
	Contingency Coefficient	,697			,002
N of Valid Cases		40			

TABELUL III

Analiza statistică a corelării dintre tăria sau tenacitatea aderenţelor intraperitoneale şi tipul substanţelor administrate

		Tipul substanţelor administrate intraperitoneal					**Total**
		talc	**talc+ streptokinază**	**talc+heparină fracţionată**	**talc+dexametazonă**	**talc+ dextran**	
Tăria sau tenacitatea aderenţelor	detaşare completă şi facilă		4			3	7
	detaşare facilă dar incompletă		2			3	5
	detaşare ascuţită completă	1	1	2	7		11
	detaşare ascuţita incompleta	3	1	3	1	1	9
	nedetaşabilă	4		3		1	8
Total		8	8	8	8	8	40

Symmetric Measures

		Value	**Asymp. Std. Error**	**Approx. T**	**Approx. Sig.**
Nominal by Nominal	Phi	1,046			,000
	Cramer's V	,523			,000
	Contingency Coefficient	,723			,000
N of Valid Cases		40			

DISCUŢII

Intensitatea sindromului aderenţial, raportată la scorul folosit, a înregistrat valori mai mici în toate grupurile experimentale, comparativ cu grupul martor. Valoarea mediei pentru *scorul aderenţial* obţinut a fost următoarea: 25,88 pentru lotul A, 14,50 pentru lotul B, 22,75 pentru lotul C, 17,63 pentru lotul D şi 14,13 pentru lotul E. Prin urmare, cel mai redus sindrom aderenţial a fost constatat în cazul loturilor cu *dextran* şi cu *streptokinază*, iar cel mai sever, cu valori apropiate de cele ale lotului martor, în cazul grupului cu fraxiparină. Analiza statistică arată o corelare mică dar prezentă, între intensitatea sindromului aderenţial şi tipul substanţelor administrate, cu valori ale coeficientului de corelare $<0,5$, dar cu o semnificaţie statistică medie ($p=0,02$).

Numărul aderenţelor formate intraperitoneal în experimentul studiat, este mai mare pentru lotul martor, urmat în ordine descrescătoare de loturile la care s-a administrat dexametazonă şi heparină, apoi de cele la care s-a administrat *streptokinază* şi respectiv *dextran*, ierarhizarea efectului antiaderenţial al substanţelor prin prisma acestui parametru, în sens descrescător, fiind următoarea: dextran, streptokinază, heparină, dexametazonă. Corelaţia dintre cei doi parametri analizaţi este una de tip mediu, iar semnificaţia statistică este, de asemenea, medie.

În ceea ce priveşte *localizarea* preponderentă a fenomenelor aderenţiale, valorile obţinute şi reprezentarea grafică sugerează o posibila concentrare a sindromului aderenţial la nivelul peritoneului parietal, în cazul *dextranului* şi *streptokinazei*, la nivelul viscerelor parenchimatoase în cazul dexametazonei şi la nivelul intestinului în cazul heparinei. Analiza statistică arată o corelare şi o semnificaţie statistică moderată între aceşti parametri.

Tenacitatea aderenţelor ca şi valoarea medie pentru fiecare tip de substanţă permite o ierarhizare a efectului antiaderenţial în sens descrescător, după cum urmează: *streptokinază, dextran, dexametazonă, heparină*. Corelaţia statistică şi semnificaţia statistică ale acestui rezultat sunt de tip înalt, cu valori ale coeficientului de corelare apropiate de standardul unitar şi cu un $p<0,001$.

Activitatea sistemului fibrinolitic local este unul din cei mai importanţi factori de influenţare a fenomenelor aderenţiale, care pot evolua fie către resorbţie, fie către organizare. Maniera evolutivă mai este semnificativ influenţată de gradul de ischemie tisulară locală, care poate fi diminuată printr-o *tehnica chirurgicală îngrijită*, fără desicarea seroaselor peritoneale, cu minimum de traumatizare operatorie, cu minimum de corpi străini intraperitoneali lăsaţi pe loc sau de alte colecţii cu lichide, septice sau aseptice, dar iritante asupra seroasei peritoneale (2,9,10).

Studii experimentale diverse incriminează prezenţa *corpilor străini intraperitoneali*, de tipul materialului textil din comprese sau a talcului folosit înainte pentru pregătirea mănuşilor chirurgicale, drept cel mai important factor etiologic în apariţia sindromului aderenţial postoperator. Prezenţa acestor corpi străini intraperitoneali reprezintă un *stimul iritativ persistent*, care favorizează depunerea depozitelor de fibrină, microleziunile tisulare şi infecţia. În plus, aceştia atrag epiploonul, care încearcă să-i izoleze, favorizând apariţia aderenţelor epiploono-intestinale (1,11).

CONCLUZII

Comparativ cu lotul martor, *administrarea intraperitoneală de dextran şi de streptokinază* pare să fie eficientă în diminuarea sindromului aderenţial indus de talc, rezultate mai puţin concludente obţinându-se în cazul dexametazonei şi fraxiparinei. Eficienţa în diminuarea sindromului aderenţial este obţinută în ordine descrescătoare cu: dextran, streptokinază, dexametazonă, fraxiparină.

Administrarea intraperitoneală de substanţe cu efect asupra fenomenelor formatoare de ţesut conjunctiv de neoformaţie, substrat esenţial al sindromului aderenţial, întruneşte avantajele *prezenţei imediate la locul de formare a acestora*, posibilitatea utilizării drenurilor peritoneale pentru repetarea administrării la intervale concordante cu timpul de înjumătăţire al substanţelor folosite şi cu rata de resorbţie a seroasei peritoneale, dar şi *dezavantajele riscului septic* crescut sau al duratei reduse, în care substanţele folosite se menţin în cavitatea peritoneală.

Componentele definitorii considerate pentru caracterizarea sindromului aderenţial indus de talc sunt *influenţate în manieră diferită* de substanţele folosite în studiu. Cel mai bun efect în reducerea numărului de aderenţe este obţinut prin administrarea intraperitoneală de dextran, în timp ce reducerea cea mai semnificativă a tenacităţii şi tăriei aderenţelor pare să caracterizeze administrarea intraperitoneală a streptokinazei. Cel mai redus nivel de vascularizare a aderenţelor se obţine prin administrarea preparatelor cortizonice, de tipul dexametazonei, în timp ce o reducere mai importantă a densităţii aderenţiale este atribuită folosirii intraperitoneale a streptokinazei.

Rezultatele obţinute pot justifica tentativa *prevenirii formării aderenţelor peritoneale* în cazurile operate, cu risc mare de recidivă, prin folosirea de substanţe administrate intraperitoneal, la sfârşitul intervenţiei chirurgicale şi eventual ulterior, pe tuburile de dren, la 24 sau la 48 de ore, în condiţiile unei asepsii maxime, care să reducă din riscul septic al tehnicii.

Este necesară implicit o *bună selecţie a cazurilor*, prin sesizarea corectă a potenţialului de formare a aderenţelor intraperitoneale şi indicaţia tehnicii în situaţiile în care protezarea intestinului subţire cu tuburi lungi este dificilă sau imposibilă sau când este necesară scurtarea timpului operator.

BIBLIOGRAFIE

1. Tito WA, Sarr MG. Intestinal Obstruction. In: Zuidema GD editor. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed: WB Saunders Company, 1996, 375-410.
2. Moreno Egea A, Aguayo Albasieri YL. Influence of different aetiological agents in the formation of postoperative peritoneal adhesion: Experimenthal Study in the Rats. *Dig Surg* 1993; 10: 105-107.
3. Fischer J, Nussbaum M. Manifestările bolilor gastrointestinale. In: Schwartz, Shires editors. *Principiile chirurgiei*. Bucureşti: Ed. Teora, 2005, 1037-1084.
4. Vrijland W, Tseng L. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane- a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2002; 235: 193-199.
5. Way LVV, Doherty M. *Current Surgical Diagnosis and Treatment* (CD-ROM). McGraw-Hill/Appleton-Lange, 2003, 340-372.
6. Riaz A, Wan M. Allopurinol and superoxide dismutase protect against leucocyte-endothelium interaction in a Novel model of colonic ischemia-reperfusion. *Br J Surg* 2002; 89 (12): 1572.
7. Jorgensen L, Agren M. Dose-dependent impairment of collagen deposition by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human experimental wounds. *Ann Surg* 2002; 236 (5): 684-692.
8. Tseng L. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane- a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2002; 235: 193-199
9. Kalff J, Turler A. Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann Surg* 2003; 237 (3): 301-315.
10. Makes SG, Toomey D. Taurine attenuates T-lymphocytes apoptoses induced by IL2 through a Fas-Fas ligand dependent pathway. *Br J Surg* 2002; 89 (11): 52.
11. Xu X, Rivkind A. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation. Ann Surg 2002; 236 (5): 593-601.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

REZECŢIILE PENTRU CANCERELE DE JONCŢIUNE ESO-GASTRICĂ

C. Bulat [1], **M. Stoian** [1], **Mihaela Damian**[2], **Adriana Pricop**[3]
Spital "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Secţia clinică IV Chirurgie
2 Serviciul Anestezie şi Terapie Intensivă
3 Serviciul de Radiologie

SURGICAL RESECTION IN ESOPHAGEAL-GASTRIC JUNCTION ADENOCARCINOMA (Abstract): Between January 1999 and November 2005 there have been a number of 44 cases of cancers of the esophageal-gastric junction. Only 24 of them have been surgically removed. The carcinoma of the esophageal-gastric junction was defined on topographical and histological grounds, complemented by radiological, endoscopical and tomographical aspects. The authors analyzed the location of the tumor, compared the imagistic with the intra-surgical findings and chose the surgical strategy. The authors widely used the classification proposed by Siewert and Stein, which should be the reference for such tumors. The distal esophagectomy for type I and II tumors should reach much closer, at a reasonable, oncologically sufficient, distance from the upper limit of the tumor; the transhiatal approach is as good as a trans-thoracic one for an accurate mediastinal lymphadenectomy; an esophago-jejunal anastomosis should not be carried out at any costs, reducing the height of the esophageal resection (a risk of positive resection margins), for the length of the jejunal segment to fit the gap. **Key words**: ESOPHAGEAL-GASTRIC JUNCTION, ESOPHAGECTOMY, TRANSHIATAL APPROACH

În ţările occidentale, pe fondul dublării incidenţei adenocarcinomului esofagian în ultimii 30 de ani, în timp ce incidenţa carcinomului epitelial a rămas relativ constantă, se constată o rată crescută a localizării la nivelul joncţiunii eso - gastrice (1). Dacă pentru localizările strict limitate la cele două organe (esofag şi stomac) există clasificări, strategii de tratament şi rezultate pe termen lung, în ceea ce priveşte supravieţuirea, pentru această localizare, ce interesează concomitent cele două segmente ale tubului digestiv, literatura oferă puţine date şi de cele mai multe ori cu mari discrepanţe.

În acest sens există o clasificare destul de larg răspândită, propusă de către Siewert şi Stein, care distinge trei tipuri de cancer al joncţiunii eso-gastrice:

- Tip I: adenocarcinom esofag distal, centrul tumorii la 1,5 cm deasupra cardiei; se dezvoltă din zonele de metaplazie intestinală a esofagului distal (de exemplu în cadrul esofagului Barrett), şi care infiltrează descendent joncţiunea eso-gastrică;
- Tip II: cancer la nivelul cardiei, 1 cm deasupra şi 2 cm sub cardia anatomică;
- Tip III: cancer gastric, ce apare subcardial cu centrul tumorii la 2-5 cm sub cardia, pe care o infiltrează ascendent (2).

Această clasificare a fost acceptată de Societatea Internaţională a Bolilor Esofagului pentru a forma o bază de raportare a aspectelor clinice, histologice şi de tratament, fără a avea o valoare bine stabilită încă, din punct de vedere al managementului cancerului de joncţiune eso-gastrică.

Compton şi Sobin, propun următoarea clasificare a cancerului joncţiunii esogastrice:

- peste 50% din tumoră pe stomac - este asimilat drept cancer gastric;
- peste 50% din tumoră pe esofag - considerat cancer esofagian;
- în cazurile incerte se va clasifica în funcţie de histopatologie.

Şi această clasificare poate fi utilă pentru descrierea tumorii dar nu oferă soluţii practice în ceea ce priveşte tratamentul diferenţiat în funcţie de tipurile descrise.

MATERIAL SI METODĂ

Între ianuarie 1999 şi noiembrie 2005, 44 de pacienţi cu carcinoame ale joncţiunii eso - gastrice au fost internaţi în serviciul nostru. Dintre aceştia un număr de 24 au beneficiat de rezecţii chirurgicale cu viză curativă. Carcinomul de joncţiune esogastrică a fost clasificat pe baze topografice, de morfopatologie macroscopică, în funcţie de centrul tumorii, coroborate cu aspectele obţinute prin endoscopie, examen radiologic cu substanţă de contrast şi computer tomografie, precum şi examenul piesei de rezecţie. Leziunile întâlnite au fost:

- Esofag inferior (intra abdominal) - 3
- Esofag + cardia - 1
- Esofag + cardia + stomac - 8
- Esofag şi stomac (2 leziuni aparent distincte, cu conduct digestiv aparent integru între ele) - 1
- Cardia - 2
- Cardia + stomac - 3
- Stomac (subcardial) - 2

Din punct de vedere al examenului histopatologic microscopic au fost 5 carcinoame scuamocelulare şi 15 adenocarcinoame; în cazul dublei localizări, esofag şi stomac, ambele tumori au fost adenocarcinoame. Stadializarea definitivă a cazurilor rezecate este prezentată în tabelul I.

REZULTATE, ABORDARE CHIRURGICALĂ

Modalitatea de abord chirurgical a fost în primul rând dictată de localizarea tumorii şi de obţinerea rezecţiei macroscopice şi microscopice complete (tab. II).

La pacienţii cu tumori asimilate preoperator tipului III după clasificarea lui Siewert şi Stein, s-a practicat fie gastrectomia totală cu eso-jejuno-anastomoză prin abord abdominal, fie, prin abord abdomino-toracic

TABELUL I
Stadializarea TNM postoperatorie

Stadiu	TNM	Nr. Cazuri
IIA	T2N0, T3N0, M0	6
IIB	T2N1M0	1
III	T3N1, T4N1M0	12
IV	T3N1M1 (metastază în ganglionii celiaci)	1

TABELUL II
Procedee chirurgicale folosite

Procedeu	Abord	Continuitate digestivă	Nr. cazuri
Gastrectomie totală	Abdominal	Eso - jejunală pe ansă în Y Roux	5
Gastrectomie totală cu esofagectomie distală	Abdominal transhiatal	Eso - jejunală pe ansă în Y Roux mediastinală	3
Gastrectomie totală cu esofagectomie distală	Abdomino - toracic	Eso - jejunală intra - toracic	6
Esofagectomie subtotală şi rezecţie de mică curbură gastrică	Abdominal transhiatal şi cervicotomie stângă	Eso - gastrică cervicală	4
Esofagectomie subtotală, gastrectomie totală	Abdominal, transhiatal, cervicotomie stângă	Eso-colică (colon stâng)	2

(toraco-freno-laparotomie), gastrectomia totală cu esofagectomie distală. Pentru acele tumori la care explorarea intraoperatorie a apreciat extinderea tumorii dincolo de cardie pe esofagul abdominal, tip II, s-a recurs la rezecţia transhiatală, transmediastinală a esofagului. De fiecare dată la aceste cazuri, a fost necesară lărgirea hiatusului esofagian prin divulsie manuală sau despicarea sa anterioară, ceea ce a permis efectuarea în condiţii suficient de rezonabile a unei anastomoze eso-jejunale în mediastinul posterior şi inferior.

În situaţia tumorilor tip I, cu dezvoltare principală pe esofagul distal, s-a practicat esofagectomia subtotală, transmediastinală, cu limfadenectomie în bloc la nivelul mediastinului posterior, pericardială şi perigastrică, cu rezecţia micii curburi gastrice. Astfel, în 4 cazuri a fost folosit tubul gastric adus prin mediastinul posterior şi anastomozat la esofagul cervical. În 2 cazuri, la care tumora interesa stomacul într-o proporţie mai mare şi la care după rezecţie, acest nu se putea folosi drept material de plastie, s-a decis efectuarea gastrectomiei totale şi interpoziţia de colon izoperistaltic (colonul stâng pe pediculul vascular reprezentat de colica stângă).

Spleno-pancreatectomia distală a fost necesară la 2 pacienţi, la care secţionarea duodenului şi disecţia ascendentă a stomacului a pus în evidenţă infiltrare tumorală a cozii pancreasului; splenectomia a fost necesară într-un singur caz, datorită infiltrării tumorale a hilului.

Majoritatea anastomozelor au fost efectuate manual, într-un singur plan; doar în două cazuri, la care s-a practicat esofagectomie distală transhiatală prin abord abdominal, s-a recurs la anastomoza mecanică cu stapler circular.

Aprecierea radicalităţii rezecţiei după coroborarea datelor intraoperatorii cu cele histopatologice ale pieselor de rezecţie au arătat ca s-a obţinut o rezecţie R0 în 10 cazuri, 5 cazuri au fost declarate intraoperator R2, iar anatomo-patologic s-a constat reziduu tumoral în 5 cazuri (R1), la 4 dintre acestea pe tranşa de anastomoză (3 pe esofag şi 1 pe stomac).

Pe lotul examinat au fost constatate următoarele complicaţii postoperatorii:

1. Fistule anastomotice:

- 2 cazuri, ambele după gastrectomie totală;
- 2 cazuri cu gastrectomie totală şi esofagectomie distală (sutură manuală);
- 1 caz cu esofagectomie subtotală şi anastomoză eso-gastrică cervicală (probabil datorită invazie tumorală gastrice constatate la examenul histologic).

2. Decesul s-a produs în 4 cazuri prin: embolie pulmonară (1), sindrom Mendhelson (1), infarct miocardic acut (1) şi mediastinită (1).

DISCUŢII

Abordarea chirurgicală a tumorilor de joncţiune eso-gastrică este încă destul de controversată, în mare parte datorita faptului că nu sunt descrise ca entităţi aparte, clasificările existente fiind destul de artificiale, iar atitudinea terapeutică este imprecisă, nestandardizată. Cei mai mulţi autori încadrează tumorile cardiei ca şi tumori de esofag, având un comportament mai apropiat de acestea decât de cele de stomac (2,5).

Unii autori susţin necesitatea unei rezecţii pe esofagul distal mai întinse proximal, chiar dacă acesta nu pare a fi macroscopic invadat, fiind susţinută de un procent mult prea mare de margini de rezecţie esofagiene pozitive.

Restabilirea continuităţii digestive prin anastomoză eso-jejunală este în general apanajul gastrectomiilor totale fără sau cu esofagectomie distală, aceasta din urmă efectuată prin abord abdominal, transhiatal sau transtoracic, este limitată de lungimea ansei jejunale care poate fi ridicată în mediastin, de cele mai multe ori până sub crosa aortei. Astfel, pot exista cazuri în care rezecţia esofagiană este insuficientă, sacrificând principiile oncologice în favoarea prezervării unui segment esofagian proximal, mai lung, pentru a permite utilizarea ansei jejunale.

În literatură s-au descris mai multe tipuri de procedee în abordarea cancerului de joncţiune eso-gastrică: gastrectomia totală extinsă, esofagectomie distală şi gastrectomie proximală subtotală, esofagectomie transhiatală cu ascensionarea stomacului, esofagectomie transtoracică (Ivor Lewis), gastrectomie totală cu esofagectomie transhiatală.

Acest ultim procedeu şi-a câştigat din ce în ce mai mulţi adepţi din cauză că prezintă o serie de avantaje clare asupra abordului toraco-abdominal, şi anume: rapiditate, necesar scăzut de transfuzii, morbiditate redusă, fără importante sacrificii în planul radicalităţii (3,4,5). Argumentul principal al celor ce contestă metoda este reprezentat de deficienţele legate de disecţia limfoganglionară în bloc (6). Însă cei ce practică esofagectomia transhiatală cu disecţie limfatică a mediastinului posterior pe această cale, susţin că se realizează limfadenectomie similară celei obţinute prin toracotomie. Modalitatea diseminării limfatice ganglionare este bine documentată în cancerele gastrice distale şi cancerul esofagian pavimentos, dar nu este clară pentru adenocarcinomul joncţiunii esofago-gastrice. Pentru acesta, o limfadenectomie mediastinală extinsă poate fi utilă, în special dacă se vizează îndepărtarea ganglionilor para-aortici, subcarinali, toracici inferiori, diafragmatici (clasificarea japoneză 1-11). Abordarea acestora pe cale transhiatală este tot aşa de bună, dacă nu mai bună, decât cea obţinută pe cale traco-abdominală, înălţimea disecţiei fiind de regulă aceeaşi (7,8).

Obligativitatea şi/sau necesitatea obţinerii de margini de rezecţie fără infiltraţie tumorală când se efectuează rezecţia în scop paliativ, ar trebui considerată în contextul prezenţei metastazelor ganglionare; se pot accepta şi margini de rezecţie pozitive, la pacienţi cu rezecţii paliative (metastaze ganglionare extinse), deoarece s-a constatat că aceştia nu fac complicaţii mai frecvent decât cei cu margini negative şi de obicei, decesul, survine înaintea evidenţierii recidivei loco-regionale.

În cazul pacienţilor la care se practică gastrectomie totală cu esofagectomie distală, transhiatală sau transtoracică, efectuarea anastomozei eso-jejunale nu este limitată de accesul chirurgical (mai ales la cei cu abord transhiatal) ci de lungimea ansei jejunale ridicate în mediastinul posterior. În aceste cazuri, esofagectomia transhiatală cu gastrectomie proximală şi ascensionarea stomacului restant este o alternativă, când se practică o excizie mai largă a esofagului în sens cranial. Totuşi, această tehnică este rezervată doar cancerelor esofagului inferior şi tumorilor tip I, din motive oncologice - limfadenectomia perigastrică (fig. 1).

Esofagectomia subtotală transhiatală asociată gastrectomiei totale şi restabilirea conductului digestiv prin interpoziţie de colon, poate fi răspunsul la exigenţele principiilor oncologice, pentru evitarea anastomozelor intramediastinale sau intratoracice, dar care ar trebui rezervată unor cazuri bine

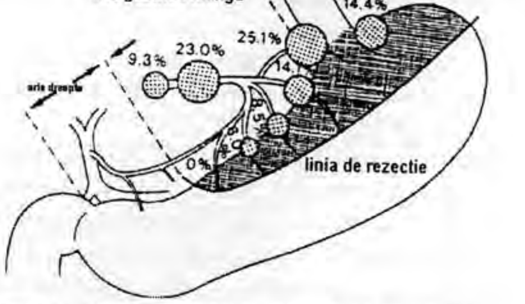


Fig. 1. Limita rezecţiei micii curburi gastrice cu procentele în care sunt găsiţi ganglioni metastazaţi

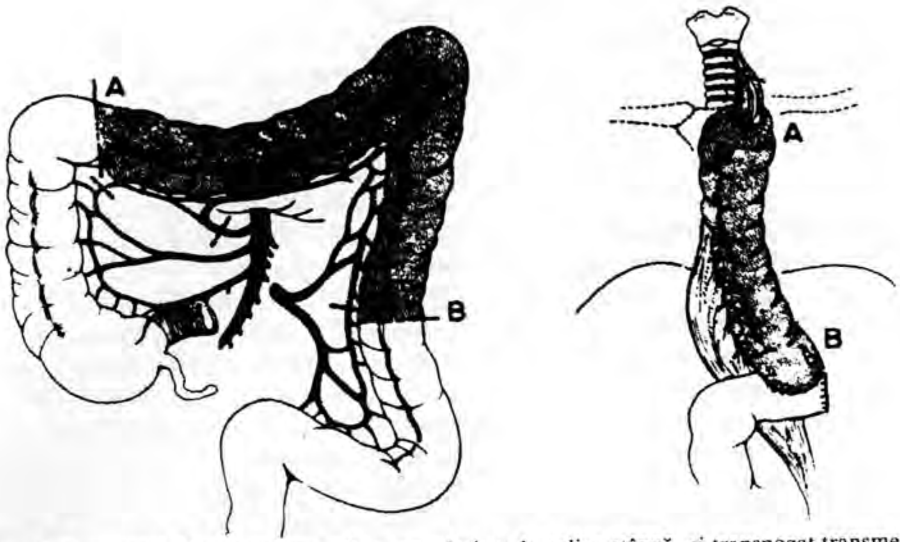


Fig. 2. Segmentul AB din colonul stâng vascularizat de colica stângă, şi transpozat transmediastinal, anastomoză cervicală şi distal cu duodenul. Esofagectomie subtotală transhiatală asociată gastrectomiei totale

selecţionate, tineri cu tumori precoce, leziuni asociate pe stomac, tumori cu extindere mare intraluminală pe stomac şi esofag (fig. 2).

CONCLUZII

Clasificarea tumorilor maligne ale joncţiunii esogastrice propusă de Siewert şi Stein (2), deşi artificială, dificilă şi chiar aproape imposibil de aplicat în momentul intervenţiei chirurgicale, când este necesară o decizie terapeutică, are marele merit de arată că există diferenţe notabile în ceea ce priveşte selecţia unui anumit procedeu chirurgical.

Explorările paraclinice nu sunt întotdeauna concordate cu situaţia locală a tumorii evaluată intraoperator.

Dacă pentru tumorile de tip III, esofagectomia nu oferă avantaje faţa de gastrectomia extinsă cu sau fără esofagectomie distală, pentru pacienţii cu tumori tip I şi II credem că esofagectomia distală este absolut necesară; ea trebuie realizată în limite oncologice, adică la 10 centimetri deasupra limitei macroscopice superioare a tumorii.

Extinderea limfadenectomiei în cazurile de tumori ale joncţiunii, în special excizia ganglionilor periesofagieni din mediastinul posterior şi inferior poate fi realizată şi printr-un abord transhiatal, prin deschiderea largă a hiatusului.

Restabilirea continuităţii digestive trebuie să se realizeze fără compromisuri faţă de principiile oncologice, ceea ce face ca în tumorile de tip I şi II, să fim nevoiţi să folosim stomacul sau o ansă jejunală anastomozată intratoracic. Stomacul oferă de cele mai multe ori lungime suficientă pentru realizarea unei anastomoze eso-gastrice. Atunci când folosim ansa jejunală, trebuie să ţinem cont de faptul că aceasta, în funcţie de vascularizaţie, poate avea lungime insuficientă şi să fim tentaţi de a exciza mai puţin din esofag pentru a putea anastomoza cele două segmente. De aceea, pledăm ca în planul terapeutic preoperator să luăm în considerare necesitatea folosirii colonului interpus între esofag şi stomacul distal sau chiar duoden.

BIBLIOGRAFIE

1. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991 ; 265 : 1287-1289
2. Siewert RJ, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction : relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Onc* 2005 ; 90 : 139-146.
3. Ito H, Clancy TE, Osteen RT et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia : what is the optimal surgical approach ? *J Am Coll Surg* 2004 ; 199 : 800-806.
4. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002 ; 347 (21) : 16629.
5. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *Br J Surg* 1999 ; 86 (4) : 529-535.
6. Tachimori Y, Kato H, Watanabe H, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Difference between carcinoma of the lower esophagus and the cardia. *World J Surg* 1996 ; 20 (4) : 507-510.
7. Wayman J, Dresner SM, Raimes SA, Griffin SM. Transhiatal approach to total gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric cardia. *Br J Surg* 1999 ; 86 (4) : 36-40.
8. Alderson D, Courtney SP, Kennedy RH. Radical transhiatal oesophagectomy under direct vision. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 404-407.

NOUTĂŢI

SINDROMUL CANCERULUI GASTRIC DIFUZ EREDITAR (HDGC)

Cancerul gastric poate reprezenta una din componentele unui spectru tumoral caracteristic unor sindroame ereditare cu predispoziţie pentru cancer, caracterizate prin mutaţii ale liniei germinale corespunzătoare unor diverse gene corelate unor tumori. Între acestea se pot enumera Sindomul Cancerului Colorectal Non-Polipozic Ereditar (HNPPC) sau Sindromul Lynch, Sindromul Li-Fraumeni (LFS), Sindromul Polipozei adenomatoase familiale (FAP), Sindromul Cowden şi Sindromul Peutz-Jeghers (PJS). Sindromul Cancerului Gastric Difuz Ereditar (HDGC) a fost definit relativ recent de către International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC), conform următoarelor criterii : afectarea documentată a două sau mai multe rude de gradul I sau II, cu existenţa a cel puţin unui caz diagnosticat înainte de vârsta de 50 de ani sau implicarea a trei sau mai multe rude de gradul I sau II, indiferent de vârsta acestora. În cazul în care se identifică doar agregarea familială a cancerului gastric, la care se adaugă diagnosticul de cancer gastric difuz, fără a întruni criteriile IGCLC, se utilizează termenul de cancer gastric difuz familial (FDGC). În HDGC au fost identificate mutaţii ale liniei germinale implicând gena CDH1. Consecinţa acestor mutaţii o reprezintă inactivarea Cadherinei E. Cadherina E este o glicoproteină localizată la nivelul joncţiunilor de aderenţă dintre celulele epiteliale. Anomaliile acestui complex determină pierderea adezunii intercelulare, consecinţa fiind reprezentată de amplificarea motilităţii celulare. Studii recente au condus la realizarea unui model al progresiei neoplazice în HDGC, în care se constată absenţa asocierii cu patologia corelată cu Helicobacter pylori şi o predominenţă a aspectului histologic cu celule în "inel cu pecete", identificate iniţial în focare in situ, urmate de dispersie pagetoidă depăşind epiteliul de tapetare al criptelor gastrice. Cunoaşterea acestui sindrom crează premisele unei testări şi consilieri genetice, cât şi a unei orientări specifice a strategiei terapeutice şi a monitorizării în familiile respective (Carneiro F, Oliveira C, Suriano G et al. Pathology and molecular testing in familial gastric cancer. 20 European Congress of Pathology. *Update in Pathology* 2005, 148-150).

Cornelia Amălinei

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

REZULTATELE METODEI SOMMERVILLE - PETIT ÎN TRATAMENTUL LUXAŢIEI CONGENITALE TIPICE A ŞOLDULUI

D.G. Goţia, C. Pandeli, D. Apostol, C. Botez, R. Alagha, S. Straticiuc, C. Paiu, V. Munteanu, V. Olaru, Anca Savu, Al. Vlad
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică

THE RESULTS OF THE SOMMERVILLE-PETIT PROCEDURE IN THE TREATMENT OF THE TYPICAL CONGENITAL HIP DISLOCATION (Abstract): The studied group from the Pediatric Surgery and Orthopedics Clinic, Iaşi, consisted of 87 cases, which means that a total of 118 hips were treated between September 1998 - September 2004. In 116 cases, the extension was performed with trans-femoral Kirschner wire, in a period of 3 - 7 weeks. After 7 - 14 days of extension, the authors performed adductor and sometimes psoas tenotomy. The stable orthopedic reduction was obtained in 34 hips, while the 15 cases with inadequate results required open reduction. This method, performed from the beginning after a period of extension, was applied to 69 cases. In 13 patients the iterative open reduction was required. None of the cases associated femoral diaphysis shortening resection. **Key words**: TYPICAL CONGENITAL HIP DISLOCATION, SOMMERVILLE - PETIT PROCEDURE, FEMORAL RESECTION

Studiul de faţă îşi propune analizarea rezultatelor tratamentului luxaţiei congenitale de şold tipice prin procedeul Sommerville-Petit.

Au fost analizate retrospectiv dosarele medicale a 87 copii totalizând 118 şolduri; toţi copiii au fost trataţi în Clinica de chirurgie şi ortopedie pediatrică din Iaşi în perioada septembrie 1998 - septembrie 2004.

MATERIAL ŞI METODĂ

Vârsta copiilor la depistarea luxaţiei a variat între 3 luni şi 6 ani:

- 3 - 12 luni: 19 cazuri
- 1 - 2 ani: 44 cazuri
- 2 - 3 ani: 15 cazuri
- 3 - 6 ani: 9 cazuri

Eliminând cele 31 cazuri bilaterale nu s-a constatat o diferenţă semnificativă de localizare (22 la şoldul drept şi 34 la şoldul stâng).

Tracţiunea s-a instalat cu gheatră la un caz şi cu benzi adezive la alt caz, ambii copii având sub 6 luni vârstă. La celelalte 116 şolduri tracţiunea s-a făcut prin intermediul unei broşe Kirschner trecută prin metafiza distală a femurului.

După 7-14 zile de tracţiune s-a practicat la toţi copiii tenotomie subcutanată de adductori sau tenotomie de adductori „à ciel ouvert" concomitent cu dezinserţia psoasului de pe micul trohanter. Durata minimă a extensiei a fost de 21 zile (13 şolduri) iar cea maximă de 7 săptămâni (105 şolduri au avut tracţiune între 3 - 7 săptămâni).

În cazurile bilaterale tracţiunea a fost efectuată concomitent la cele două şolduri la 16 copii iar la 15 s-a tratat fiecare şold separat.

REZULTATE

În urma tracţiunii continue s-a obţinut reducerea stabilă a luxaţiei la 34 şolduri repartizate pe vârste astfel:

- 3 - 12 luni: 13
- 1 - 2 ani: 16
- 2 - 3 ani: 3
- 3 - 6 ani: 2

La 16 şolduri reducerea a fost instabilă şi au fost supuse ulterior reducerii sângerânde:

- 3 - 12 luni: 4
- 1 - 2 ani: 6
- 2 - 3 ani: 5
- 3 - 6 ani: 1

Reducerea sângerândă de la început , după o perioadă de tracţiune de minimum 21 zile, a fost efectuată la 69 şolduri:

- 3 - 12 luni: 5
- 1 - 2 ani: 45
- 2 - 3 ani: 13
- 3 - 6 ani: 6

La 13 şolduri reducerea sângerândă a fost urmată de recidivă, toate fiind supuse intervenţiei iterative; 2 şolduri au avut şi o a treia reducere sângerândă.

Cauza recidivei a fost în 2 situaţii deteriorarea majoră a aparatului ghipsat, în alte 2 cazuri ghipsul a fost scos la domiciliu înainte de termen, iar în 9 cazuri am incriminat tehnica chirurgicală defectuoasă.

La nici un copil care a fost tratat prin reducere sângerândă nu a fost asociată rezecţia diafizară femurală de scurtare. Cel mai în vârstă copil cu o singură reducere sângerândă fără rezecţie diafizară avea 5 ani (fig.1 şi 2).

Postoperator imobilizarea în ghips pelvipedios Whitmann a durat 2 luni la 52 intervenţii, iar la celelalte 47 s-a prelungit cu încă 2 luni de imobilizare în tuburi ghipsate cruro-gambiere în abducţie tip Pétrie.

Complicaţiile tratamentului prin procedeul Sommerville-Petit au constat în:

- fractură supracondiliană de femur la locul unde a fost trecută broşa pentru extensie: 4 cazuri.
- necroză cefalică avasculară: 3 cazuri dintre care unul între 1-2 ani şi 2 între 2-3 ani.

DISCUŢII

Procedeul Pacci-Lorentz de reducere în forţă a luxaţiei a fost părăsit datorită procentului ridicat de necroze avasculare pe care îl producea.

Ideea de tracţiune continuă lentă, progresivă şi îndelungată pe care se bazează procedeul Sommerville-Petit, a dus la diminuarea semnificativă a incidenţei necrozei ischemice (1).

Tenotomia subcutanată de adductori facilitează coborârea capului femural; eficienţa sa creşte dacă tenotomia adductorilor se face „à ciel ouvert" asociindu-se şi dezinserţia psoasului de pe micul trohanter.

Eficienţa tracţiunii pentru obţinerea reducerii luxaţiei este maximă sub vârsta

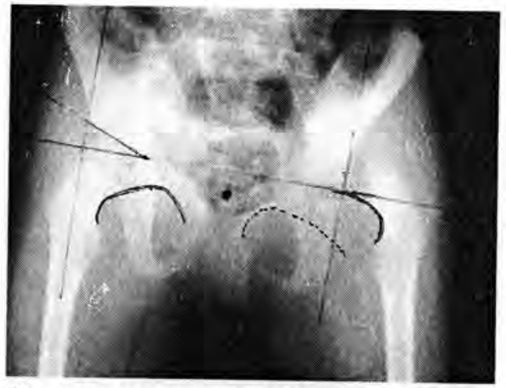


Fig. 1. Luxaţie congenitală de şold prezentată la 5 ani

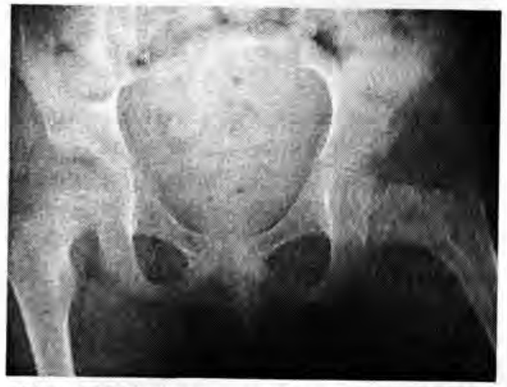


Fig. 2. Acelaşi caz; reducere sângerândă fără rezecţie diafizară. Control după 12 ani

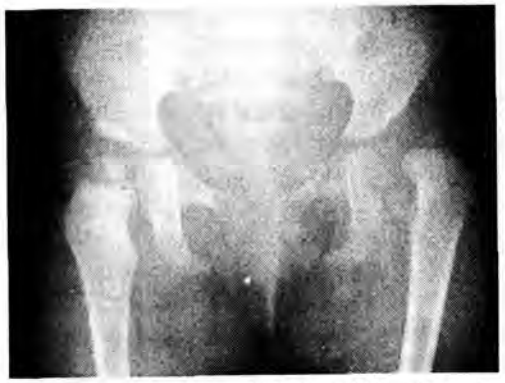


Fig. 3. Luxaţie congenitală de şold la vârsta de 3 ani şi 1 lună

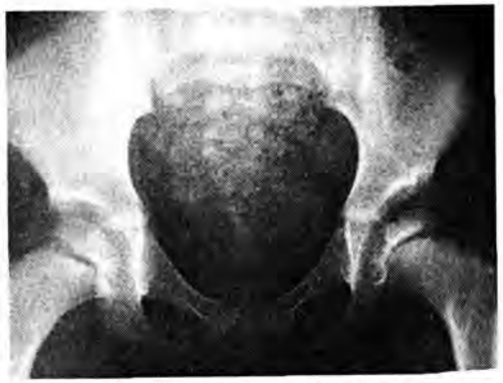


Fig. 4. Acelaşi caz; control după 6 ani de la reducerea conservatoare

de 1 an. După această vârstă procentul de reduceri conservatoare stabile scade rapid pentru ca după vârsta de 3 ani să constituie o excepţie (fig. 3 şi 4).

La obţinerea reducerii se opun modificările anatomice cunoscute care se instalează prin vechimea luxaţiei: istmul capsular, hipertrofia şi inversiunea labrumului acetabular, hipertrofia pulvinarului, ligamentul transvers al acetabulului, hipertrofia ligamentului rotund şi aderenţa capsulei articulare la faţa externă a aripii iliace (2,3).

De aceea, reducerea sângerândă este tot mai frecvent necesară după vârsta de 1 an (3). Există orientarea unor ortopezi de copii de a asocia sistematic rezecţia diafizară femurală după vârsta de 1 an în scopul facilitării reducerii luxaţiei şi scăzând astfel tensiunea intra-articulară s-ar obţine şi scăderea frecvenţei necrozei cefalice avasculare.

Dezavantajele acestui gest chirurgical asociat constau într-o traumă operatorie suplimentară, risc crescut de complicaţii, scurtarea femurului cu inegalitate de lungime în cazurile unilaterale. Este adevărat că scurtarea femurală rareori depăşeşte 2 cm, diferenţa aceasta nefiind necesar a fi compensată ulterior.

Rămâne însă evident faptul că este o intervenţie care trebuie rezervată situaţiilor când intraoperator se constată că reducerea capului femural se obţine cu o oarecare tensiune sau nu se obţine de loc. considerăm aceste situaţii rare, survenind mai ales după vârsta de 2 ani (4,5). În statistica noastră sunt cazuri peste 2 şi chiar peste 3 ani care au fost reduse chirurgical fără a fi necesară rezecţia diafizară. În acest sens cu siguranţă au intervenit doi factori favorabili: înălţimea relativ mică a luxaţiei şi tracţiunea preoperatorie care a realizat o oarecare alungire a părţilor moi periarticulare.

Din cazuistica analizată rezultă faptul că insistenţa de a obţine reducere conservatoare stabilă după vârsta de 1 an trebuie temperată: din 50 de tentative 16 au eşuat, 4 cazuri fiind chiar sub 1 an (fig. 5, 6 şi 7).

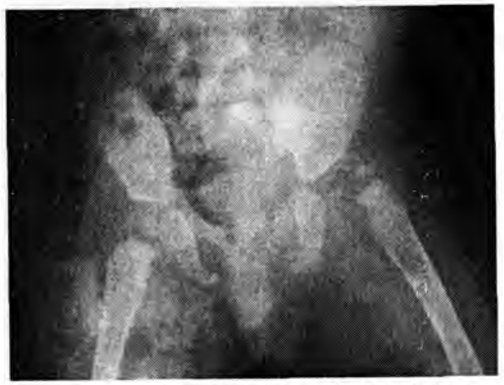


Fig. 5. Luxaţie congenitală de şold la 6 luni; reducere conservatoare eşuată

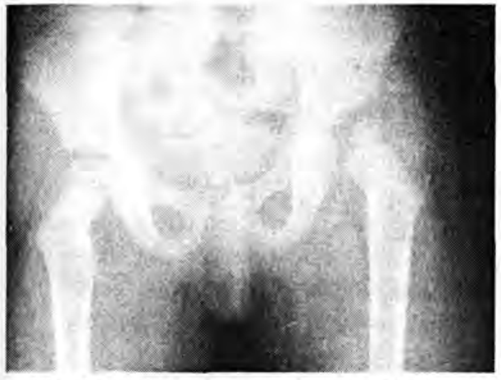


Fig. 6. Acelaşi caz operat la vârsta de 2 ani

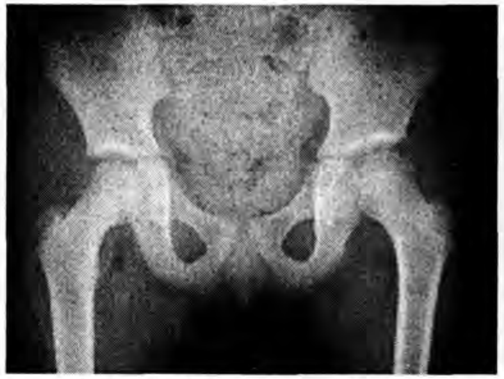


Fig. 7. Acelaşi caz; control la 3 ani postoperator

Considerăm că rolul tracţiunii continue rămâne util şi în aceste situaţii pentru elongarea vaselor circumflexe şi adaptarea astfel a fluxului vascular către capul femural.

O atenţie deosebită trebuie acordată acurateţei actului chirurgical de reducere sângerândă. Nu trebuie făcut rabat la calitatea continenţei articulare deoarece este cauză de recidivă.

Din cele 69 de reduceri sângerânde, 13 au fost urmate de recidivă. Eliminând cele 4 cazuri de altă natură dovedită, în 9 cazuri recidiva s-a datorat unei cauze iatrogene. Analizând retrospectiv situaţia, credem că nu numai defectul de tehnică trebuie incriminat ci şi neefectuarea rezecţiei diafizare, reducerea făcându-se cu o oarecare tensiune.

Complicaţia cea mai de temut în tratamentul luxaţiei de şold este necroza cefalică avasculară. Raportat la cifra de 118 şolduri tratate considerăm că cele 3 cazuri de necroză survenite constituie o cifră infimă (1,67%). Un singur caz a urmat reducerii sângerânde.

CONCLUZII

1. Procedeul Sommerville-Petit are eficienţă maximă până la vârsta de 1 an.
2. După vârsta de 1 an tracţiunea este utilă pentru a preveni necroza cefalică avasculară, reducerea luxaţiei în acest mod fiind tot mai puţin frecventă.
3. Reducerea sângerândă trebuie corect efectuată pentru a preveni recidiva.
4. Rezecţia diafizară femurală este rezervată mai ales copilului peste 2 ani când după prepararea cotilului reducerea se face cu o cât de mică tensiune sau nu se face de loc.

BIBLIOGRAFIE

1. Goţia DG, Ardelean M. *Elemente de chirurgie şi ortopedie pediatrică.* Iaşi: Ed. Synposion 1993.
2. Goţia DG. *Patologia ortopedică a şoldului la copil.* Iaşi: Ed. Gr.T. Popa, 2005.
3. Ulici A. Tratamentul luxaţiei congenitale de şold - protocol terapeutic. *Rev Ortopedie Pediatrică* 2005; 6-7: 23-24.
4. Tachdjian MO. *Pediatric Orthopaedics.* Philadelphia: WB Saunders Comp, 1990.
5. Maradam-Bey TH, MacEwen GD. Congenital hip dislocation after walking age. *J Ped Orthop* 1982; 2 (5): 478-486.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

OCHIUL COPILULUI DIABETIC

Camelia Bogdănici[1], **A. Rahman**[1], **Carmen Olteanu**[2], **Svetlana Gucal**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Oftalmologie
2 Clinica a III-a Pediatrie

DIABETIC EYE IN CHILDREN (Abstract): Diabetes mellitus is a new morbidity in children and adolescents. For pediatric patients, it announces the earlier onset of cardiovascular disease, retinopathy, nephropathy, and neuropathy, with the risk of impaired quality of life and premature death. The emergence of diabetes mellitus in young people is believed to be associated with changes in the level of physical activity and nutrition that are ubiquitous in modern society. The authors present a prospective study of 26 children with diabetes mellitus. The averge age was 9.1±2.8 for boys and 12.6±3.7 for girls. The ophthalmologic disorders founded were: lens modifications in 7.7%, refractive errors in 34.6% and diabetic retinopathy in 11.5%. The study estimated the necessity of ophthalmologic screening for children with diabetes mellitus.

Key words: DIABETES MELLITUS, CHILDREN, EYE DISORDERS

Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului constituie una din principalele tulburări metabolice care prin amplitudinea variată de reacţii generează tablouri clinico-biologice atipice de boală ce pot crea dificultăţi de diagnostic. Dacă nu se realizează un control bun al diabetului, după un interval, situat între 5-20 ani de evoluţie, pot apare complicaţii cronice (1,2). Complicaţiile cronice ale diabetului insulino-dependent la copil şi adolescent sunt aceleaşi cu cele ale adultului, dar cu unele particularităţi care ţin de vârsta mică de debut, de frecvenţa şi gravitatea acestora (3,4,5).

Retinopatia diabetică nu este obligatorie pentru toţi copiii şi adolescenţii cu diabet insulino-dependent, iar atunci când apare are o evoluţie stadială şi individualizată fiecărui pacient (3,5,6). Modificările glicemiei (în special hiperglicemia) sau chiar tratamentul cu insulină pot determina scăderi ale acuităţii vizuale, prin alterări metabolice la nivelul cristalinului. Din aceste motive la 1% din copiii cu diabet poate să apară cataracta (7,8).

Până nu de mult afecţiunile structurilor globului ocular la copii şi adolescenţii cu diabet zaharat se considerau o raritate. În literatura contemporană sunt descrise cazuri de afectare ale analizatorului vizual la vârste tinere, dar datele sunt insuficiente (9,10).

Scopul lucrării este de a evidenţia multitudinea modificărilor oftalmologice prezente la copilul diabetic dependent de insulină precum şi necesitatea consultului oftalmologic periodic la aceşti pacienţi chiar în lipsa unor acuze subiective.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiu prospectiv efectuat pe 26 copii diagnosticaţi cu diabet zaharat tip I la Clinica a III-a Pediatrie, urmăriţi anual din punct de vedere oftalmologic la Clinica I Oftalmologie din ianuarie 2003 până în

decembrie 2005. Parametrii clinici urmăriţi privind diabetul zaharat au fost: vârsta de debut a bolii, valoarea glicemiei, starea de nutriţie, antecedentele heredo-colaterale, forma de debut a diabetului, boli asociate. Examenul funcţional oftalmologic a evidenţiat: aspectul polului anterior şi posterior, acuitatea vizuală, refracţia oculară obiectivă, presiunea intraoculară şi aspectul fundului de ochi. Datele au fost prelucrate statistic folosindu-se testul z.

REZULTATE

A. Generalităţi privind diabetul zaharat

Repartiţia pe grupe de vârstă a ilustrat predominanţa copiilor cu vârste între 12-16 ani (54%), urmat de grupul copiilor cu vârste între 4-8 ani (27%) (fig.1). Limitele de vârstă au fost între 4 şi 16 ani, vârsta medie fiind mai mică la băieţi faţă de fete (9,1 ± 2,8 ani la băieţi, respectiv 12,6 ± 3,7 ani la fete).

Vârsta de debut a diabetului zaharat a fost de 5,8 ± 3 ani la băieţi şi de 7,7 ± 3,8 ani la fete, nesemnificativ statistic (p=0,006) (fig. 2).

Distribuţia pe sexe a decelat o uşoară predominanţă a sexului feminin (61,54%) faţă de sexul masculin (38,46%), deşi riscul de a face diabet zaharat, conform datelor din literatură, este similar la ambele sexe .

Din totalul de 26 copii majoritatea cazurilor au avut o *stare de nutriţie* normală (92,31%), deşi două cazuri au prezentat hipotrofie staturo-ponderală (7,69%).

S-a constatat prezenţa diabetului zaharat în *antecedentele heredo-colaterale* doar în 4 cazuri (2 fetiţe sunt surori), dintre care 3

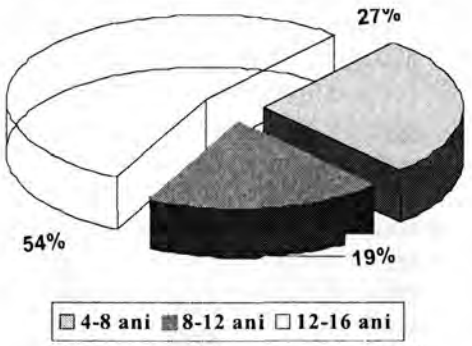


Fig. 1. Repartiţia pe grupe de vârstă

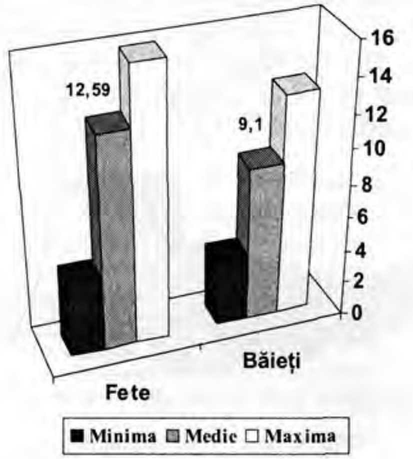


Fig. 2. Vârsta de debut

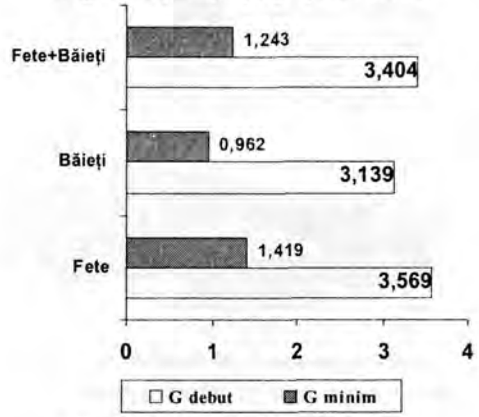


Fig. 3. Valoarea medie a glicemiei

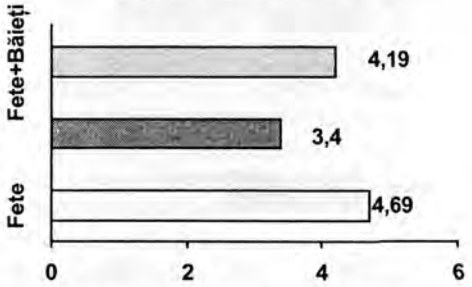


Fig. 4. Intervalul de urmărire (ani)

cu mama diabetică și un caz în care tata avea diabet zaharat. Acest lucru sugerează faptul că în apariția diabetului zaharat la copil principalul factor implicat nu este cel genetic, ci un rol important îl au atât factorul imunologic, cât și cel de mediu înconjurător.

Diagnosticul de diabet zaharat a fost pus la un procent de 19,22% (5 copii) în stadiul de comă acido - cetozică inaugurală. S-a remarcat faptul că din aceștia 3 copii sunt de la casa de copii, iar în cursul evoluției bolii au prezentat și tentative de suicid (datorită faptului că valorile glicemiei au fost mereu fluctuante). Doar două din cazurile studiate (7,69%) au asociat la diabetul zaharat o boală autoimună (un caz cu hipotiroidie și unul cu celiachie).

Studiul valorilor medii ale *glicemiei* la debutul bolii și a ultimei glicemii evidențiază valori mai crescute ale glicemiei la fete față de băieți, iar valoarea glicemiei medii pe totalul copiilor este peste limita acceptată (1,24 ± 0,67 g/L) (fig.3).

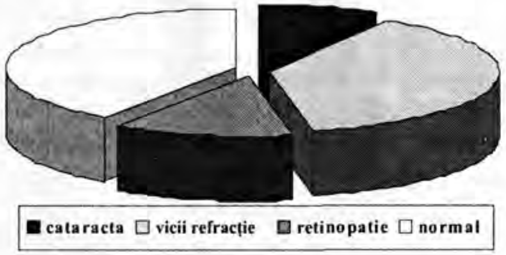


Fig. 5. Modificări oftalmologice

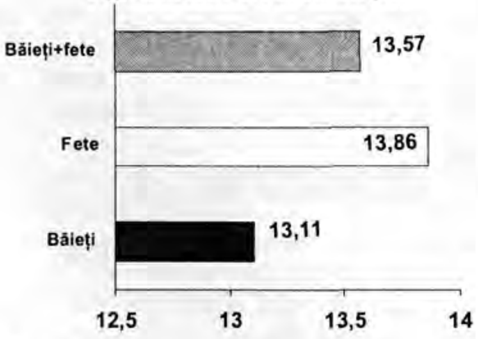


Fig. 7. Presiunea intraoculară medie (mmHg)

S-au urmărit modificările glicemiei, a stării de nutriție, a bolilor asociate într-un interval de 4,19 ani (valoarea medie pentru toate cazurile) (fig.4).

B. Examenul funcțional oftalmologic

Examenul biomicroscopic și al *fundului de ochi* a arătat o modificare a transparenței cristaliniene la 7,7% din cazuri și prezența unei retinopatii diabetice non-proliferative la 11,5% din cazuri.

Viciile de refracție au fost prezente în 34,6%. Au predominant formele de miopie sau astigmatism miopic (fig. 5).

Acuitatea vizuală medie a copiilor a fost de 0,86 ± 0,42 fiind relativ egale pe cele două sexe (băieți 0,87 ± 0,27, fete 0,86 ± 0,24) (fig. 6).

Într-un singur caz s-a pus diagnosticul de glaucom juvenil, *presiunea intraoculară* fiind 27 mmHg, iar aspectul CD fiind de 0,4 la ambii ochi. În rest, valorile presionale au fost în limite normale (fig. 7). De menționat, că presiunea intraoculară s-a putut determina numai la 23 de copii (14 fete și 9 băieți).

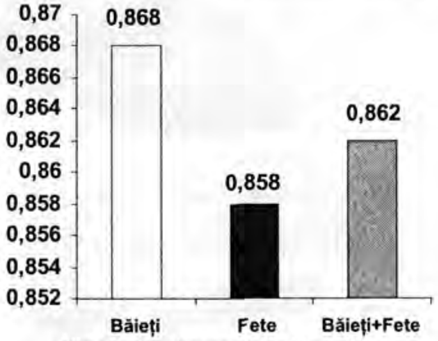


Fig. 6. Acuitatea vizuală medie

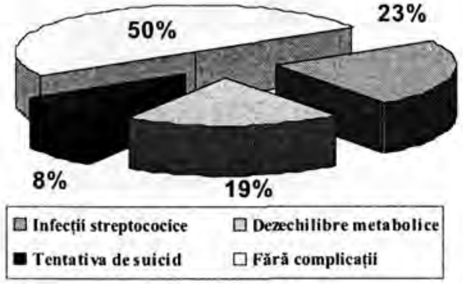


Fig. 8. Complicațiile sistemice

Complicațiile sistemice ce pot apărea la copilul diabetic pot fi infecții streptococice, dezechilibre metabolice, apariția unor dezechilibre psihice (tentative de suicid). Din acest punct de vedere am observat apariția la 23% din copii de infecții streptococice, la 19% dezechilibre metabolice, la 8% tentative de suicid, iar restul de 50% dintre copii nu au prezentat nici o complicație (fig. 8).

DISCUȚII

Diabetul zaharat este o boală cronică, heterogenă, a cărei manifestare esențială este hiperglicemia indusă de deficitul de insulină (11,12). Cel mai frecvent tip de diabet care apare în copilărie este indus de un proces autoimun ce determină distrugerea progresivă a celulelor beta pancreatice. Incidența maximă apare la pubertate, în jurul vârstei de 10-12 ani la fete și 12-14 ani la băieți. Tipul I apare mai ales la frații (10%) proveniți din familie cu un membru diabetic. Riscul genetic este de 3 ori mai mare dacă mama are diabet zaharat și de 6 ori dacă tatăl este cu diabet (13,14,15).

Organizația Națională pentru Ocrotirea Copilului și Adolescentului Diabetic (ONROCARD) care studiază și urmărește caracteristicile diabetului insulinodependent la copil diabetic în România, arată că riscul de apariție a acestei afecțiuni este mic, incidența fiind de 3,25 la băieți, respectiv 3,9 la fete (la 100000 copii/an). În România prevalența cazurilor cunoscute de boală este de 3,2% cu o pondere de 4-4,5% în mediu urban față de 1,4-2,8% în mediu rural. În studiul nostru vârsta de debut a diabetului zaharat a fost de 5,8 ± 3 ani la băieți și de 7,7 ± 3,8 ani la fete, observându-se o ușoară predominanță a sexului feminin (61,54%) față de sexul masculin (38,46%).

La copil, diagnosticul de debut se stabilește pe baza modificărilor clinice tipice (poliurie, polidipsie, scădere ponderală) și pe baza altor semne caracteristice: randament școlar redus, scăderea memoriei (16, 17,18). Recunoașterea întârziată a bolii se pune, în mare parte, pe seama unei anamneze incomplete oferită de către părinți, uneori și prin faptul că unii copii sunt o perioadă mai mare de timp fără părinți (plecați în străinătate) și sunt lăsați la alte rude.

La adolescenți semnele caracteristice sunt: setea și poliuria (accentuate progresiv), slăbirea progresivă, retard staturo-ponderal, scăderea capacității de efort. Aproximativ 25-40% din copii cu diabet insulinodependent sunt diagnosticați în stadiul de cetoacidoză. Aceasta se datorează unei agravări clinice progresive neglijate, adesea în contextul unui episod infecțios care grăbește apariția expresiilor clinice ale insulinopeniei extreme. La copiii studiați debutul prin comă cetoacidozică a fost prezent la 19,22% din cazuri. Cetoacidoza diabetică este răspunzătoare în 10% din cazuri de decesul pacientului (2,11).

Complicațiile clinice ale copilului și adolescentului cu diabet insulinodependent sunt aceleași ca ale tuturor diabeticilor. Retinopatie diabetică reprezintă complicația cea mai frecventă a diabetului, retinopatia diabetică neproliferativă este prezentă doar la 50% dintre pacienții cu diabet insulinodependent după 7-10 ani și 80-90% dintre ei după 15-20 ani de evoluție. Acesta este motivul pentru care retinopatia diabetică neproliferativă este rareori prezentă înainte de pubertate, indiferent de debutul bolii (3,19).

Cataracta apare ca o complicație a diabetului insulinodependent atât la adulți cât și la copii, deși la aceștia este rară. În literatură se citează procentul doar de 1%, cataracta fiind prezentă mai ales la copii cu hemoglobină glicozilată extrem de mare la momentul diagnosticului, ceea ce sugerează că hiperglicemia de lungă durată înainte de depistare și mediul hormonal pubertar pot juca un rol în dezvoltarea acestei complicaţii (13,20). Modificările cristaliniene sunt produse prin hiperglicemie. De asemenea, modificările profilului glicemic pot să inducă erori refractive, ceea ce au drept consecinţă practică schimbarea frecventă şi nejustificată a ochelarilor. Atât prezenţa cataractei cât şi a viciilor de refracţie a fost mai mare în studiul nostru (respectiv 7,7% şi 34,6%). Se recomandă controlul periodic (10,16) atât a constantelor sanguine cât şi al parametrilor oftalmologici (acuitate vizuală, refracţie, fund de ochi).

Paralizia musculaturii extraoculare duce la diplopie tranzitorie. De asemenea, în diabet apar modificări pupilare, dilatarea pupilei realizându-se cu dificultate.

Copiii cu diabet se autoizolează de restul colectivităţii, devenind sedentari. Copilul cu diabet are un deficit în dezvoltarea staturală, fiind un candidat la suicid. Atât colegii cât şi profesorii trebuie să cunoască afecţiunea lor şi să-i ajute pentru a se integra în activităţile zilnice (21,22). Se discută din ce în ce mai mult de terapia prin sport a copilului cu diabet, sportul fiind extrem de util şi pentru prevenirea apariţiei obezităţii, care poate să însoţească diabetul adultului, în special (23,24). Copiii care provin din familii cu diabet vor fi urmăriţi periodic chiar şi în absenţa semnelor clinice (25,26).

CONCLUZII

1. Este necesar controlul anual oftalmologic la copilul cu diabet zaharat chiar dacă acesta nu prezintă acuze subiective.
2. Copilul cu diabet zaharat prezintă: deficit staturo-pondera şi labilitate psihică.
3. Programul (şcolar, extraşcolar) al copilului cu diabet zaharat trebuie adaptat tratamentului complex al bolii.
4. Frecvenţa retinopatiei diabetice este redusă la copilul prepubertar şi la un interval mai mic de 5 ani de la apariţia bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiological review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 664-672.
2. Harwell TS, McDowall JM, Moore K, Fagot-Campagna A, Helgerson SD, Gohdes D. Establishing surveillance of diabetes in American Indian youth. *Diabetes Care* 2001; 24: 1029-1032.
3. d'Annunzio G, Malvezzi F, Vitali L. A 3-19-year follow-up study on diabetic retinopathy in patients diagnosed in childhood and treated with conventional therapy. *Diabet Med* 1997; 14: 951-958.
4. Brink SJ. How to apply the experience from the diabetes control and complications trial to children and adolescents? *Ann Med* 1997; 29: 425-438.
5. Vitali L. A 3-19-year follow-up study on diabetic retinopathy in patients diagnosed in childhood and treated with conventional therapy. *Diabet Med* 1997; 14: 951-958.
6. Jesudason DR, Dunstan K, Leong D, Wittert GA. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 485-490.
7. Chiarelli F, Verrotti A, Catino M. Hypoglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 88: 31-34.
8. Ludwig DS, Ebbeling CB. Type 2 diabetes mellitus in children—primary care and public health considerations. *JAMA* 2001; 286: 1427-1430.
9. Lawrence JM, Bennett P, Young A, Robinson AM. Screening for diabetes in general practice: cross-sectional population study. *BMJ* 2001; 323: 548-551.
10. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 671 -680.

11. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81: 318-323.
12. Fagot-Campagna A, Saaddine JB, Engelgau MM. Is testing children for type 2 diabetes a lost battle? *Diabetes Care*. 2000; 23: 1442-1443.
13. Fagot-Campagna A, Saaddine JB, Flegal KM, Beckles GL. Diabetes, impaired fasting glucose, and elevated HbA_{1c} in US adolescents: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2001; 24: 834-837.
14. Davis et al. The relation of sugar intake to ß cell function in overweight Latino children. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 1004-1010.
15. Harwell TS, McDowall JM, Moore K, Fagot-Campagna A, Helgerson SD, Gohdes D. Establishing surveillance of diabetes in American Indian youth. *Diabetes Care* 2001; 24: 1029-1032.
16. *** American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care* 2001; 24: S1-S133.
17. Gahagan S, Silverstein J. Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska native children. *Pediatrics* 2003; 112: e328-e339.
18. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiological review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 664-672.
19. Dahl-Jorgensen K. Modern insulin therapy in children and adolescents. *Acta Paediatr* 1999; 88: 25-30.
20. Freemark MF, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: E55.
21. Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Colditz GA, Dietz WH. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 356-362.
22. Epstein LH, Paluch RA, Gordy CC, Dorn J. Decreasing sedentary behaviors in treating pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 220-226.
23. *** American Acadaemy of Pediatrics. Organized sports for children and preadolescents. *Pediatrics* 2001; 107: 1459-1462.
24. *** Council on Children With Disabilities. Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs. *Pediatrics* 2005; 116: 1238-1244.
25. *** American Academy of Pediatrics. Medical Home initiatives for children with special needs Project Advisory Committee. The medical home. *Pediatrics* 2002; 110: 184-186.
26. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics* 1999; 103: 948-951.

NOUTĂŢI

EFECTUL ANTIOXIDANT AL FLORILOR DE *CASSIA FISTULA* (LINN.) ÎN DIABETUL INDUS DE ALOXAN

Cassia fistula (Linn.) este cultivată ca plantă ornamentală în India. Extracte din diferite părţi ale plantei dezvoltă efecte hipoglicemiante, hepatoprotectoare, antibacteriene, hipocolesterolemiante, antidiabetice. Un extract apos din florile speciei a fost administrat unor animale de experienţă cu diabet indus de aloxan. S-a constatat o normalizare a activităţii unor enzime antioxidante (catalaza, superoxid-dismutaza, glutation peroxidaza, glutation reductaza) şi a nivelului de glutation, precum şi o scădere a produşilor de peroxidare lipidică în ţesutul cardiac (Manonmani G et al. Antioxidant activity of *Cassia fistula* (Linn.) flowers in alloxan induced diabetic rats. *J Ethnopharm* 2005; 97: 39-42).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

HISTEROSCOPIA ÎN DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL INFERTILITĂŢII DE CAUZĂ TUBARĂ

Ivona Lupaşcu, Simina Vegheş, Cristina David, Valeria Vişan, Veronica Vasiliu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie

HISTEROSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUBAL INFERTILITY (Abstract): The aim of this study is to present the authors' experience in the diagnosis and treatment of tubal proximal disease by means of histeroscopy. The study includes 96 patients with tubal infertility to which histeroscopy was performed in 1998-2003 in the 2nd Clinic of Obstetrics and Gynecology, Iaşi. The average age was 32.5 ± 1.2 years. The indication was proximal tubal obstruction diagnosed by histerosalpingography or sonohisterosalpingography. The histeroscopy revealed lesions affecting fertility that were treated in the same operative sequence. Proximal tubal obstruction was present in 50 cases (52%): unilateral - 41 cases, bilateral - 9 cases. Tubal permeabilization was performed by tubal catheterization or by removing polips, adhesion and was verified by chromotubation at the end of histeroscopy and by sonohisterosalpingography, 2 months after the intervention. When proximal tubal obstruction is suspected, histeroscopy offers a solution by confirming the diagnosis and by efficiently treating the lesions, leading to an increased average of pregnancies. **Key words**: TUBAL INFERTILITY, PROXIMAL TUBAL OBSTRUCTION, HISTEROSCOPY

Histeroscopia face parte din protocolul de investigare şi tratament a infertilităţii tubare. Prin histeroscopie se poate diagnostica endometrita cronică, semn indirect de afectare tubară, facilitînd instituirea precoce a tratamentului specific. Avantajul major în folosirea acestei metode este reprezentat de abordarea ostiilor tubare şi a porţiunii interstiţiale a trompei, evitând astfel limitele şi eşecurile ce însoţesc calea abdominală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul studiat cuprinde un număr de 96 de cazuri de infertilitate tubară la care s-a practicat histeroscopie în Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie în perioada 1998- 2003.

Indicaţiile de efectuare a histeroscopiei au fost:

- *obstrucţie tubară proximală* diagnosticată prin histero-salpingografie (HSG) sau prin sono-histero-salpingografie cu soluţie salină agitată (SH);
- *antecedente obstetricale patologice*, în special avorturi complicate;
- *semne de apel ecografice*: polipi şi sinechii periostiale.

Contraindicaţiile histeroscopiei au fost reprezentate de infecţie cervico-vaginală sau semne de boală inflamatorie pelvină (BIP) acută, ştiut fiind că, în aceste condiţii, metoda poate deveni iatrogenă.

În lotul studiat nu au fost incluse cazurile cu infertilitate uterină (malformaţii, sinechii, adenomioză, fibroam submucos).

Vârsta pacientelor a fost cuprinsă între 20 şi 48 de ani, cu o medie de vârstă de 32,5 ani ± 1,2 ani (CI 95 30-39 ani).

TABELUL I
Distribuţia după grupa de vârstă

Grupă de vârstă	Număr de cazuri	Procent
< 19 ani	0	0
20-29 ani	39	40,62
30-39 ani	52	54,16
40-49 ani	5	5,2

Distribuţia după grupa de vârstă (tab. I) se suprapune (explicabil) cu perioada fertilă a femeii, cu o uşoară predominenţă la grupa de vârstă 30-39 ani (fig. 1).

Mediul de provenienţă. Numărul pacientelor din mediul urban: n=61 (63,54%) este aproape dublu faţă de cel al pacientelor din mediul rural: n=35 (36,4%).

Profesia. Se observă o predominanţă a pacientelor cu studii superioare:

- Intelectuale - 46 cazuri (47,9%),
- Muncitoare - 26 cazuri (27%),
- Casnice - 30 cazuri (31,25%).

Tipul infertilităţii. Numărul pacientelor cu infertilitate primară: n=50 (52,08%) a fost aproximativ egal cu cel al pacientelor cu infertilitate secundară: n=46 (47,9%).

Datele obţinute prin analiza acestor variabile conturează profilul femeii ce se adresează pentru tratarea infertilităţii: vârsta peste 30 de ani, intelectuală, din mediul urban, aspect explicabil în contextul socio-economic actual prin tendinţa femeilor cu studii superioare de a amâna maternitatea, prioritatea fiind crearea unei situaţii materiale şi/sau cariera.

Antecedente obstetricale patologice (n=51):

a) *Avorturi spontane* din care: 3 sarcini oprite în evoluţie, 1 avort complicat, 4 avorturi în trim. II ce agravează prognosticul de fertilitate n=22 (22,91%):

b) *Avorturi la cerere*: n=29 (30,2%). La acelaşi caz, mai multe avorturi şi existenţa unor complicaţii postabortum cresc semnificativ riscul de endometrită şi BIP.

c) *Antecedente ginecologice*:

- chiuretaj hemostatic în caz de hemoragie uterină funcţională 3 cazuri (3,1%):
- dispozitiv intrauterin (DIU) - 1 caz (1%);
- tulburări menstruale : metroragii - 5 cazuri (5,2%), spaniomenoree -1 caz (1%), dismenoree 6 cazuri (6,2%), hipermenoree 11 cazuri (11,4%), amenoree secundară 1 caz (1%);
- antecedente de BIP - 41 cazuri (42,7%);
- manevre iatrogene: instilaţii uterotubare - 3 cazuri (3,1%).

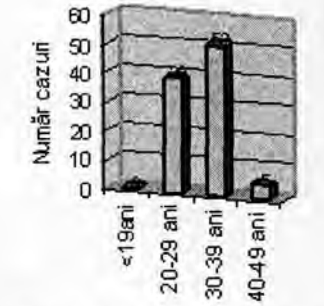


Fig. 1. Distribuţia după vârstă

Histeroscopia s-a practicat în condiţii de internare, după investigaţii preoperatorii. Instrumentarul a fost reprezentat de un telescop cu diametrul de 5 mm, histeroscop rigid cu canal de lucru cu diametrul de 7 mm si sistem de irigaţie-sucţiune cu diametrul de 7 mm, pensă şi foarfece semirigide, cateter de plastic. Mediul de distensie folosit a fost glucoza 5%.

După inspecţia panoramică a cavităţii uterine cu telescopul Hopkins 12^0, s-a urmărit vizualizarea ostiilor tubare si funcţionalitatea lor. Acestea sunt considerate indemne când „respiră” (fig. 2).

REZULTATE

Inspecţia cavităţii uterine a evidenţiat (fig. 3):

- endometrită cronică - 19 cazuri;
- endometru atrofic - 10 cazuri;
- endometru hipertrofic - 8 cazuri;
- polip endometrial - 9 cazuri şi periostial - 1 caz ;

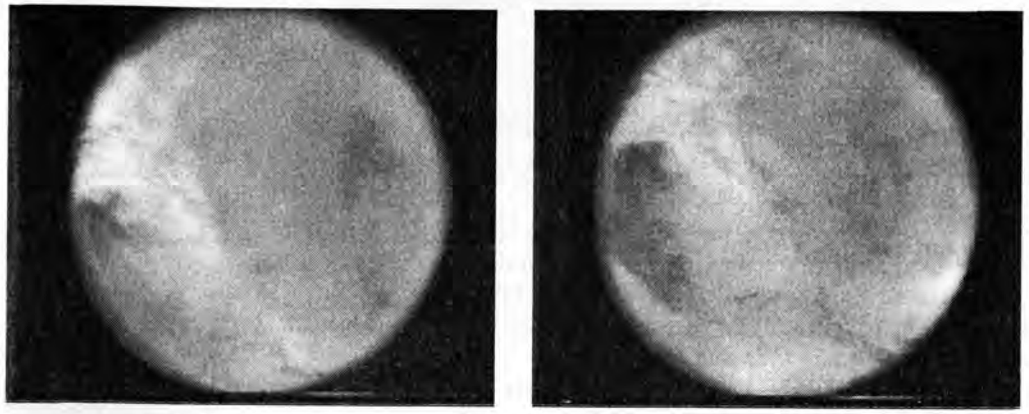


Fig. 2. Histeroscopie diagnostică (ostiul tubar 'respiră') (din colecţia noastră)

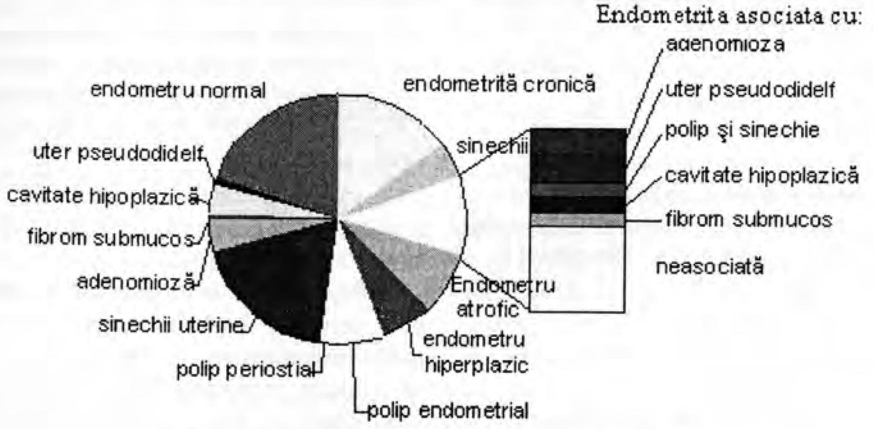


Fig. 3. Patologie uterină diagnosticată histeroscopic

- sinechii endouterine - 23 cazuri;
- adenomioză - 5 cazuri ;
- endometru de aspect normal - 25 cazuri ;
- fibrom submucos - 1 caz ;
- cavitate hipoplazică - 5 cazuri ;
- uter pseudodidelf - 2 cazuri.

Într- o serie de cazuri, leziunile au fost asociate :

- endometrită cronică + sinechii - 6 cazuri;
- endometrită + adenomioză - 2 cazuri;
- endometrită + uter pseudodidelf - 2 cazuri;
- endometrită + polip + sinechie - 1 caz;
- endometrită + uter hipoplazic -1 caz;
- sinechie + hiperplazie -1 caz;
- polip + sinechie -2 cazuri.

Obstrucţia tubară proximală (OTP) a fost prezentă în 50 de cazuri (52 %), fiind unilaterală în 41 cazuri , bilaterală în 9 cazuri şi neconfirmată în 9 cazuri (ostiile tubare nu au putut fi vizualizate fie din cauza hipoplaziei uterine -5 cazuri, fie din cauza uterului septat - 2 cazuri).

S-a practicat histeroscopie operativă pentru permeabilizarea ostiilor tubare în toate cazurile de OTP prin: cateterizarea trompei proximale cu sonda Foley (fig. 4), dezobstrucţie (fig. 5) sau prin hidrodisecţie (în caz de cheaguri sau mucus). Polipii şi sinechiile periostiale au fost îndepărtate cu pensa sau foarfecele introduse prin canalul de lucru al histeroscopului.

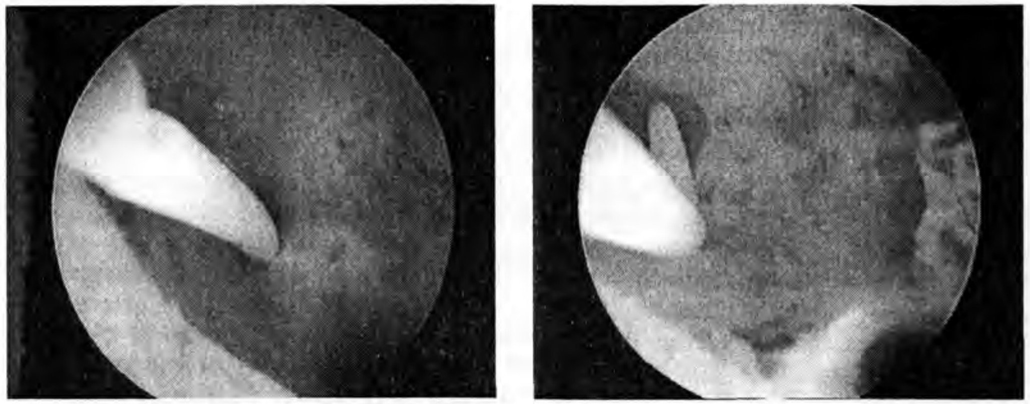


Fig. 4. Cateterism tubar proximal (din colecţia noastră)

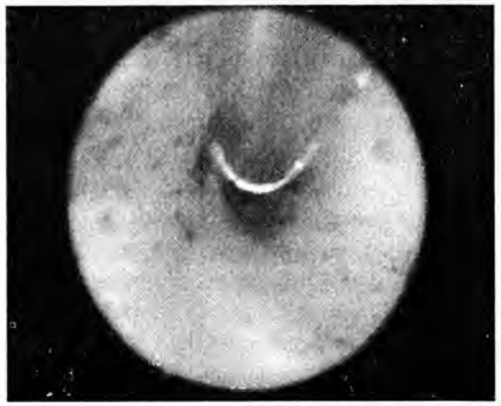


Fig. 5. Dezobstrucţia cu cateter semirigid a ostiului tubar (din colecţia noastră)

Repermeabilizarea tubară a fost verificată prin cromotubaţie (dye-test) cu albastru de metil introdus în uter la sfârşitul intervenţiei. Testul a fost pozitiv în 84 % din cazuri, fiind relevant în cazurile de obstrucţie tubară proximală bilaterală.

Sono-histero-salpingografia de control a fost practicată la cazurile cu histeroscopie operativă la 2 luni după intervenţie în ambulatoriu; s-a apreciat eco-structura, forma, grosimea endometrului şi permeabilitatea ostiilor tubare, dye-testul fiind pozitiv bilateral în 94% din cazuri. Rata sarcinilor în lotul studiat a fost de 34,3%.

DISCUŢII

Histeroscopia este importantă în diagnosticul infertilităţii tubare, întrucât - în majoritatea cazurilor - obstrucţia tubară proximală nu este recunoscută prin metode convenţionale. Congestia mucoasei din porţiunea interstiţială nu împiedică trecerea substanţei de contrast la HSG şi trompa apare permeabilă, dar - la acest nivel sunt eliberaţi mediatori ai inflamaţiei care afectează motilitatea şi vitalitatea spermatozoizilor. Un diagnostic precoce permite instituirea imediată a tratamentului, cu şanse mai mari de vindecare.

Infertilitatea tubară este determinată de ascensiunea endo-canaliculară a germenilor patogeni din cavitatea uterină spre trompe, datorită continuităţii anatomo-funcţionale utero-tubare. 42,7% din pacientele lotului studiat aveau antecedente de BIP. În cadrul BIP, salpingita este frecvent asociată cu endometrita. Endometrita beneficiază de tratament antibiotic; rolul histeroscopiei este de a decela cazurile la care prognosticul de fertilitate este agravat prin asocierea endometritei cu altă patologie uterină rezolvabilă prin abord histeroscopic (în lotul nostru - 15 cazuri).

Oportunitatea histeroscopiei în BIP cronică este discutată, manevra fiind considerată de unii autori ca având potenţial septic. Practic, antibioprofilaxia şi respectarea asepsiei reduc foarte mult acest risc (1,2) comparativ cu acela din practicarea HSG (3).

Histeroscopia prezintă avantajul că diagnosticul este contemporan cu tratamentul (4,5,6). Practic, prin histeroscopie operativă se repermeabilizează calea de migrare a spermatozoizilor sau a blastocistului. Pe lângă rezolvarea cauzelor uterine de infertilitate (liza sinechiilor, ablaţia polipilor, rezecţia septurilor), progresele tehnice recente au făcut posibil tratamentul OTP prin dezobstrucţie sau cateterism tubar perhisteroscopic (7,8). Metoda este indicată în OTP cu afectare minimă a trompei : fără afectarea mucoasei sau peretelui (care face dezobstrucţia tubară inutilă) şi fără factori asociaţi de infertilitate (9).

Natura obstrucţiilor care pot fi tratate facil :

- acumulări de detritusuri celulare, inclusiv cele de origine endometrială care formează un dop ce poate fi îndepărtat de cateter sau prin presiunea lichidului de lavaj ;
- sinechii mucoase, când pliurile sunt aglutinate în urma unui proces inflamator survenit postpartum sau postabortum.

Într-o încercare de ierarhizare, Novy (10) a apreciat *potenţialul de răspuns* la tehnicile de cateterizare al fiecărui tip de obstrucţie proximală :

- Răspund la injectarea selectivă sau cateterizare : spasmul muscular, edemul stromal, aglutinarea pliurilor mucoasei, material amorf, secreţii vâscoase.
- Răspuns parţial la cateterizare : polipul cornual, endometrioza, salpingita cronică, SIN, sinechia intrauterină.
- Fără posibilitate de cateterizare : fibroza lumenului, leiomiomul, tuberculoza, anastomoza tubară eşuată, atrezia congenitală.

Rata sarcinilor spontane după histeroscopie diagnostică chiar fără tratament creşte, considerându-se că efectul este asemănator celui obţinut prin HSG (11) ; cateterismul canalului cervical, distensia cavităţii uterinei ar produce permeabilizarea tractului genital superior, îndepărtând cheagurile, resturi de mucoasă şi chiar desfăcând sinechiile uşoare. În studiul nostru, rata sarcinilor obţinute confirmă ideea că histeroscopia a intrat în protocolul infertilităţii tubare ca metodă de primă intenţie.

CONCLUZII

Supoziţia existenţei unei patologii tubare proximale indică practicarea histeroscopiei pentru confirmarea diagnostică.

Obstrucţia tubară proximală soluţionată adecvat creşte rata de succes în obţinerea sarcinii, singura condiţie pentru reuşită fiind selectarea atentă a cazurilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Neis K, Bradner P, Hepp H. *Hysteroscopy, Texbook and Atlas*. Stuttgart- New York : Thieme Medical Publ, 1994, 121.
2. Salat-Barroux J, Hamou JE, Mailard G, Chouraqui A, Verges P. Complication from microhysteroscopy. In : Siegler AM, Lindemann HP editors. *Hysteroscopy : Principles and Practice*. Philadelphia : Lippinncott, 1986, 112.
3. Boubli L, Porcu G, Gandois JM, d'Ercole D. Risque infectieux de l'hystéroscopie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997 ; 26 (3) : 250.
4. Gordon AG. Tubal endoscopy - the state of the art. *Gynaecol Endoscopy* 1994 ; 3 (suppl 1) : 21.
5. Mares P, Maubon A, Tailland ML, Rouanet JP. Diagnosis of a proximal tubal obstruction. *Références en Ginécologie Obstétrique* 1995 ; Congress Vichy - IFFS Franţa : 89-90.

6. Spiewankiewicz B, Stemachow J. The role of hysteroscopic tubal catheterization in the diagnosis and treatment of interstitial obstruction. *Gynaecol Endoscopy* 1994 ; 3 (suppl 1) : 35.
7. Hamou J, Mencaglia L. *Manuel d'hysteroscopie - diagnostic et chirurgie*. Tuttlingen : Endopress, 2001, 66.
8. Thurmond A. Selective salpingography : state of the art. *Références en Ginécologie Obstetrique* 1998 ; 81 : 81-84.
9. Woolcott RJ. Petchaud A, O'Donell P, Stranger J. Differential impact on pregnancy rate of selective salpingography, tubal catheterisation and wire guide recanalization in the treatment of proximal fallopian tube obstruction, *Références en Ginécologie Obstetrique* 1995 ; Congress Vichy - IFFS Franţa : 60-62.
10. Novy MJ. Transhisteroscopic techniques for tubal catheterization, *Références en Ginécologie Obstetrique* 1995 ; Congress Vichy - IFFS Franţa : 67-71.
11. Maubon A, Rouanet JP, Cover S, Courtieu C, Mares P. Fallopian tube recanalization by selective salpingography : an alternative to more invasive techiniques ? *Hum Reprod* 1992 ; 7 (10) : 1425-1428.

NOUTĂŢI

EFICIENŢA ŞI TOLERABILITATEA SUCULUI DE CARTOFI LA PACIENŢII CU DISPEPSIE : UN STUDIU PILOT

Se apreciază că 20-40% din populaţia Europei Occidentale suferă de dispepsie. Deşi simptomele dispeptice (durere şi/sau disconfort în regiunea abdominală superioară) se tratează, în principal, cu substanţe de sinteză, în medicina tradiţională din Germania şi Elveţia se foloseşte sucul de presare proaspăt din cartofi, căruia i se atribuie efecte antispastice şi antiacide. Sucul conţine glicoalcaloizi sterolici de tipul alfa-chaconinei şi alfa-solaninei ; încă nu se ştie în ce măsură aceşti alcaloizi contribuie la efectul antidispeptic al sucului. Administrarea sucului de cartofi (BiottaŇ) la pacienţi cu dispepsie (100-200 ml/zi timp de o săptămână) a condus la ameliorarea simptomelor la 2/3 din pacienţi şi la dispariţia completă a acestora la 20% din pacienţi ; aceasta înseamnă că o concentraţie mai ridicată în principii active, precum şi condiţionarea corespunzătoare a sucului ar putea asigura o acţiune antidispeptică comparabilă cu acţiunea pe care o dezvoltă medicamentele de sinteză (Chrubasik S, Chrubasik C, Torda T, Madish A. Efficacy and tolerability of potato juice in dyspeptic patients : A pilot study. *Phytomedicine* 2006 ; 13 : 11-15).

Anca Miron

UN NOU FACTOR DE RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL (AVC)

Oamenii cu apnee în timpul somnului au o probabilitate mai mare de a avea un AVC decât cei fără apnee în somn. Exista încă din 1970 constatarea că apneea din somn, AVC şi crizele cardiace, uneori, se petreceau concomitent, fără a fi demonstrată o relaţie de cauzalitate între acestea. Dr. Bradley şi colegii au realizat un studiu încrucişat pe 1.475 de persoane şi au constatat că asocierea aceasta era de 4 ori mai mare chiar decât asocierea cu factori de risc ca : diabetul zaharat, HTA sau fumatul. Pentru a releva care este mai întâi, AVC sau apneea, echipa de cercetători a făcut un studiu longitudinal pe 1.189 de subiecţi care au fost observaţi timp de 4-12 ani Pentru cei cu apnee de somn posibilitatea de a dezvolta un AVC este de 3,5-4 ori mai mare decât pentru cei fără apnee. Oricum apneea a fost mai întâi, ceea ce evidenţiază o relaţie cauză-efect. Aceste concluzii trebuie să-i determine pe medici să acorde suficientă atenţie tratării apneei din timpul somnului ca mijloc de prevenire a AVC (Flores G. Sleep apnea tied to higher risk of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 1447-1451).

G. Pânzaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

THE PRENATAL DETECTION OF JEUNE SYNDROME (ASPHYXIATING THORACIC DYSTROPHY). CASE REPORT

R. Socolov[1], Cristina Rusu[2], Demetra Socolov[1], G. Iliev[1], Şt. Buţureanu[1], Roxana Covali[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Obstetrics and Gynecology
2 Department for Genetic Diseases

THE PRENATAL DETECTION OF JEUNE SYNDROME (ASPHYXIATING THORACIC DYSTROPHY). CASE REPORT (Abstract): The authors present the case of a foetus with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy) in a woman with a previous deceased child with the same disease, and also with a normal sibling. The diagnosis was mentioned at 26 week of pregnancy, based on ultrasonographic findings: short proximal bones (under 3 percentiles), and a diminished thoracic circumference, (although greater than 10 percentiles for the gestational age). There was an interdisciplinary agreement for the therapeutic termination of the pregnancy, and the post-expulsion assessment confirmed the diagnosis. This case demonstrates a higher incidence of Jeune dystrophy than the one expected for an autosomal recessive disease, with 2 out of 3 children affected, instead of 25%. It also shows that the earliest change is the one regarding the shortened long bones, often difficult to notice before 20 weeks, fact which favors a detailed genetic sonogram done after this limit. **Key words**: CONGENITAL ABNORMALITIES, OBSTETRICAL ULTRASOUND, JEUNE DYSTROPHY

The introduction of ultrasound examination as a procedure for the prenatal screening of congenital abnormalities had a significant impact on detecting otherwise lethal diseases. The Jeune syndrome (Asphyxiating Thoracic Dystrophy- ATD) can be diagnosed by a careful complete ultrasound scan, especially in risk patients.

We present a case of ATD diagnosed at 26 weeks, and confirmed by the post-delivery examination.

CASE REPORT

It is a 27 year patient G3P2, admitted in "Elena Doamna" University Hospital of Obstetrics and Gynecology of Iaşi, Romania at 26 weeks gestational age, under the supposition of an abnormal fetus with asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome).

Her past obstetrical history included a first child diagnosed with Jeune distrophy, which died at the age of 6 months, and a second child with normal fenotype. No significant genetic antecedent was mentioned in her family.

The ultrasound examination showed:

- a biometry corresponding to gestational age regarding the biparietal diameter (BPD) (67 mm, 75-100 percentiles) and abdominal circumference (AC) (208 mm, 25 percentiles).
- a short femur (39 mm - under 3 percentiles), and humerus (33 mm - under 3 percentiles)
- radius length: 31 mm (at 5 percentiles); cubitus length: 33 mm (under 5 percentiles); tibia length was 33 mm (at 5 percentiles); the foot length was 48 mm (above the femoral length)

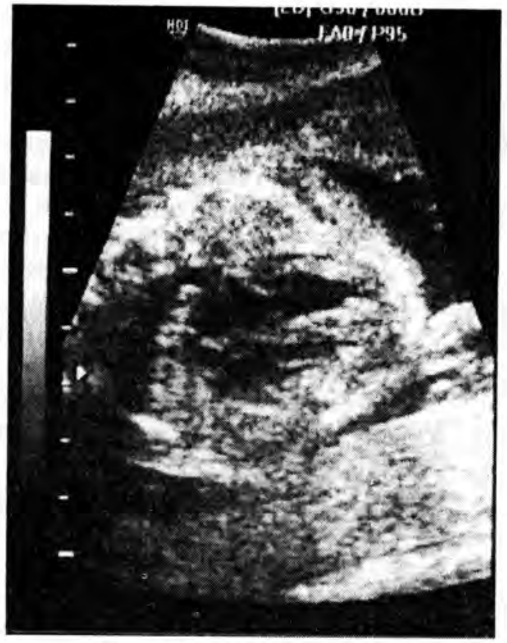


Fig. 1. Thoracic circumference

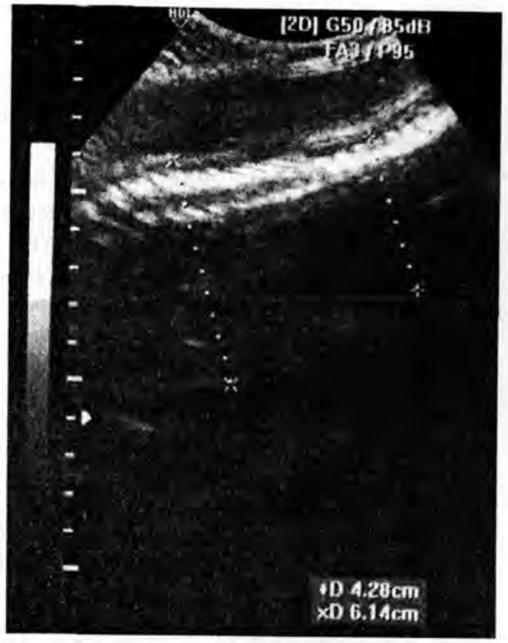


Fig. 2. Thoracic and abdominal antero-posterior diameters

A thoracic circumference (TC) of 184 mm (about 25 percentiles) (fig. 1), with a report of TC/AC of 0.88. The antero-posterior thoracic diameter was 43 mm (corresponding to 21 weeks) while the anteroposterior abdominal diameter (61 mm) corresponded to the gestational age (fig. 2)

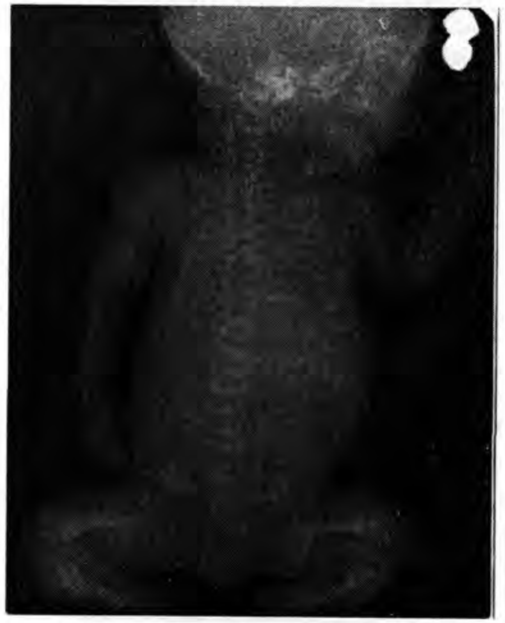


Fig. 3. Post-expulsion X-ray of the fetus- notice the typical "bell-shaped" thorax

The estimated fetal weight was 900 grams

We should mention that a previous ultrasound examination, at 16 weeks gestational age, noticed a slightly diminished femur (16 mm, corresponding to 3-5 percentiles), while the thoracic circumference was not measured.

With the past history of Jeune syndrome, and the present ultrasound evaluation supporting its' recurrence, the interdisciplinary commission of obstetricians, genetician, perinatologist, and pathologist agreed on the therapeutic termination of pregnancy.

The expulsion was uneventful, and the diagnosis of Jeune dystrophy was confirmed by the X-ray examination (fig. 3), as well as the pathological result - which showed no hepatic or renal lesion.

DISCUSSIONS

The Jeune thoracic dystrophy is a rare autosomal recessive chondro-dysplasia, first described by Jeune et al in 1955 (1).

The etiology is not identified, although Morgan et al. (2) studied consanguineous and non-consanguineous families with ATD, describing a novel ATD locus on chromosome 15q13.

The clinical manifestations include, besides an abnormally small "bell-shaped" thorax, other systems involvement (3):

- progressive renal insufficiency
- pancreatic cystic lesions
- retinal abnormalities.

Some authors consider Jeune syndrome as a member of the hepatorenal fibrocystic syndromes, including also autosomal recessive polycystic kidney disease, juvenile nephronophtisis, Meckel-Gruber syndrome, and Bardet-Biedl syndrome (4).

The ultrasound prenatal diagnostic was facilitated in our case by the patient's previous history of a sibling with ATD, although a second child was normal. Das has described these modified ultrasonographic parameters (5):

- long bones under the third percentile
- markedly reduced thoracic circumference
- the thoracic/abdominal circumference report is also diminished.

The data from our case, compared with those from Das et al., are presented bellow in table I.

We notice that the most significant change was regarding proximal long bones (femur, humerus) for our case, while the thoracic circumference was not significantly decreased - which is different from the findings of Das et al. One explanation could be that our measurements were done at an earlier age than Das ones. That could also explain why the previous 16 week scan found no significant abnormality (except for a diminished femural length - but not under 3 percentiles).

Other signs, cited in the literature more frequently after the X-Ray examination of the new born, include (1):

- short, abnormal ribs
- bell shaped thorax
- metaphyseal irregularities
- abnormal ("bycicle handlebar shaped") clavicles
- hypoplastic iliac wings.

The prognosis of ATD is generally poor. As it happened in the previous ATD child of our patient, who died at the age of 6 months, there is a progressive broncho-pulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, leading to respiratory insufficiency, and also renal failure. Some cases survived without any treatment, developing early hepatic failure and cirrhosis.

In conclusion, our case underlines the importance of ultrasonography in the identification of rare diseases suspicion. For the presented case, the expected recurrence rate of 25% was exceeded, with 2 out of 3 of the siblings affected by the disease.

TABLE I

Ultrasonographic parameters in Das et al. case (5) and in our case

Parameter	**Das et al. (at 34 weeks)**	**Socolov et al. (at 26 weeks)**
femural length (percentile for the gestational age)	< 3	< 3
humerus length (percentile)	<3	< 3
tibia length (percentile)	<3	5
thoracic circumference	216 mm (<2.5)	184 mm (25 percentiles)
abdominal circumference	303 mm (50-75)	208 mm (25 percentiles)
TC/AC	0.7 (normal 0.85)	0.84

Also, the typical Jeune syndrome fenotype - with diminished thoracic measures, could be probably reached in a later stage of development than in our case, while the early suspicion of ATD could be raised only by shortened proximal long bones. The interobservatory differences regarding long bones dimensions before 20 weeks age support this age limit for the detailed congenital abnormalities screening ultrasound exam.

REFERENCES

1. Jeune M, Beraud C, Carron R. Dystrophie thoracique asphyxiante de caractere familiale. *Arch Fr Pediatr* 1955; 12: 86.
2. Morgan NV, Bacchelli C, Gissen P et al. A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD, maps to chromosome 15q13. *J Med Genet* 2003; 40: 431-435.
3. Whitley CB, Schwarzenberg SJ, Burke BA, Freese DK, Gorlin RJ. Direct hyperbilirubinemia and hepatic fibrosis: a new presentation of Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). *Am J Med Genet* Suppl 1987; 3: 211-220.
4. Johnson CA, Gissen P, Sergi C. Molecular pathology and genetics of congenital hepatorenal fibrocystic syndromes. *J Med Genet* 2003; 40: 311-319.
5. Das BB, Nagaraj A, Fayemi A, Rajegowda BK, Giampietro PF. Fetal thoracic measurements in prenatal diagnosis of Jeune syndrome. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 101-103.

NOUTĂŢI

TERAPIA CU VASODILATATOARE POATE SĂ NU FIE BENEFICĂ LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ AORTICĂ SEVERĂ ASIMPTOMATICĂ

Terapia cu vasodilatatoare poate reduce volumul şi masa ventriculului stâng şi îmbunătăţi performanţa ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă aortică. În consecinţă a fost sugerat că o astfel de terapie poate reduce sau întârzia necesitatea de înlocuire a valvei aortice. Pentru a identifica posibilele beneficii ale terapiei vasodilatatoare asupra funcţiei ventriculului stâng şi a necesităţii de înlocuire a valvei aortice, investigatorii au randomizat 95 de pacienţi cu insuficienţă aortică severă asimptomatică şi funcţie ventriculară stângă normală pentru a primi nifedipină (20 mg la 12 ore), enalapril (20 mg pe zi), sau nici un tratament (grupul de control). Durata medie de urmărire a fost de şapte ani. Pe parcursul urmăririi, rata înlocuirii valvei aortice nu a fost semnificativ diferită printre grupuri: 39% în grupul de control, 50% în grupul cu enalapril, şi 41% în grupul cu nifedipin (p = 0,62). Nu au fost diferenţe semnificative printre grupuri în volumul aortic regurgitat, volumul sau masa ventriculului stâng, tensiunea parietală medie sau fractia de ejecţie. La un an după înlociurea valvulară, pacienţii care au fost supuşi operaţiei în fiecare din cele trei grupuri au avut descreşteri similare în diametrul end-diastolic şi end-sistolic al ventriculului stâng şi toţi pacienţii au avut fracţie de ejecţie normală. În concluzie, terapia vasodilatatorie pe termen lung cu nifedipină sau enalapril nu reduce sau întârzie necesitatea pentru înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu regurgitaţie aortică severă asimptomatică şi funcţie sistolică ventriculară stângă normală. Mai mult, o astfel de terapie nu reduce volumul aortic regurgitat, descreşte masa ventriculului stâng sau îmbunătăţeşte funcţia venticulului stâng (Evangelista A et al. Vasodilatator Terapy May Not Benefit Pacients With Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 353: 1342-1349, 1400-1402).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE

CAZURI CLINICE

ISCHEMIE SEVERE PERIPHERIQUE D'ORIGINE INHABITUELLE

Camelia Chifu[1], R. Van Gestel[2]
Université de Médecine et Pharmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 III-ème Clinique de Chirurgie
Clinique "Ste. Elisabeth" Bruxelles
2 Service de Chirurgie Vasculaire

SEVERE PERIPHERAL ISCHEMIA OF RARE ORIGIN (Abstract): The authors describe a rare case of acute peripheral ischemia in a young patient, following a lower limb orthopaedic surgery. The clinical presentation and diagnosis tests suggested a Horton arteritis with peripheral symptoms, although the temporal artery biopsy was negative. Since the ethiology was unclear, the authors considered the influence of local trauma (initial and surgical), of Ergot derivatives and antibiotic treatment, but the clinical outcome after corticotherapy strongly indicated a temporal arteritis. **Key words**: PERIPHERAL ISCHEMIA, TEMPORAL ARTERITIS, ERGOT DERIVATIVES

L'artérite temporale ou artérite de Horton est l'une des plus fréquentes vascularites primaires. Quoique son étiologie soit inconnue, elle est considérée comme une affection inflammatoire atteignant surtout les hommes de plus de 50 ans (1,2). C'est une maladie qui peut intéresser toutes les artères de l'organisme, d'où le polymorphisme de la symptomatologie et la difficulté diagnostique. On la reconnait, des fois, lors de manifestations sèvères, surtout ophtalmiques. Celles- ci constituent des urgences thérapeutiques, car elles peuvent rapidement évoluer vers la cécité. La corticothérapie doit être instituée d'une manière précoce et suivie par les tests inflammatoires. La symptomatologie périphérique dans une artérite de Horton est l'expression des lésions iliaques, fémorales ou poplitées, souvent bilatérales. Il est important de formuler un diagnostic correct en temps utile, afin d'évaluer l'opportunité d'un geste chirurgical (1,2).

CAS CLINIQUE

M. J. de 44 ans, opéré pour une fracture de jambe gauche en Juillet'98 (clou intramédullaire), présente en postopératoire des douleurs à la marche au niveau de la jambe et une cicatrisation difficile de la plaie. Un contrôle radiologique et une tomographie montrent une pseudarthrose en Juin'99. Le patient est hospitalisé. On décide d'enlever les deux vis distales et de faire une autogreffe avec des fragments de crête iliaque gauche. Le patient porte un plâtre pendant trois semaines, puis un plâtre de marche avec appui progressif et suit un traitement avec de la Fraxiparine 0,3 en s.c./j pendant 8 semaines et Tilcotil 10 jours.

En Août'99, le patient se présente avec des phénomènes d'ischémie aiguë du membre inférieur gauche depuis 48 h, avec un fibrinogène et une CRP élevés. L'artériographie montre une sténose bilatérale des artères iliaques externes (AIE) d'aspect inflammatoire, une sténose inflammatoire de l'artère fémorale superficielle (AFS) gauche au 1/3 moyen et une occlusion des trois artères de la jambe gauche au niveau du foyer de pseudarthrose, mais sans thrombus dans les vaisseaux, avec un réseau de collatérales développé à ce niveau. Le patient présentait aussi, depuis cinq semaines, des céphalées droites traitées par Dihydergot. Cela a suggéré une artérite de Horton avec une symptomatologie éventuellement accentuée par les dérivés d'Ergot (1,3). Le traitement instauré a été constitué d'Héparine en perfusion (pompe à Héparine avec 5 cc d' Héparine et 45 cc de sérum physiologique/24 h) pendant trois jours, Cortisone et Loftyl. Après trois jours de traitement, le patient récupère le pouls au niveau de l'artère fémorale commune, l'artère poplitée et la tibiale postérieure gauche. La biopsie de l'artère temporale droite est négative, mais vu que les lésions sont ségmentaires, ce signe n'a qu'une valeur relative et, vu que le patient a bien évolué sous Cortisone, on pense fort qu'il s'agissait d'une maladie de Horton (4,5, 6,7).

En Septembre'99, une Echo Doppler des artères des membres inférieurs montre la disparition de l'image des sténoses au niveau des iliaques externes, mais un flux plus réduit dans l'artère fémorale superficielle gauche par rapport à la droite suggère un certain degré de sténose résiduelle sur l'AIE gauche.

En Octobre'99, une Echo Doppler artérielle suggère une sténose modérée au niveau distal de l'AIE gauche, avec un flux normal au niveau de l'AF Commune, AF Superficielle et A poplitée gauches. A la hauteur du 1/3 moyen de l'AFS gauche, il existe une collatérale mais plus de sténose significative. Un angioscan confirme l'aspect rétréci de toute l'artère iliaque externe gauche sur une grande longueur et un calibre normal des artères fémorales gauches et droites, des artères iliaques primitives droite et gauche.

En Novembre'99, le patient revient en consultation pour l'éventuel arrêt de la Cortisone et pour des paresthésies de la jambe gauche. Vu les lésions à l'angioscan, (rétrécissement des AIE gauche et droite sur toute la longueur et la disparition des sténoses en diabolo), on juge utile la continuation du traitement. L'examen neurologique montre une mononeuropathie du nerf tibial postérieur gauche ischémique et/ou inflammatoire.

En Février 2000, le patient présente à l'angioscan une restitution ad integrum du côté droit et une AIE gauche rétrecie. Une scintigraphie montre l'absence d'algoneurodystrophie et une biologie montre une vitesse de sédimentation de 13 mm/h et des alpha et beta globulines élevées.

DISCUSSION

La maladie de Horton ou artérite à cellules géantes est une vascularite systémique intéressant toutes les artères de l'organisme (1,2), surtout celles à calibre petit et moyen (artère temporale, axillaires et iliaques et rarement le tronc coeliaque, l'artère mésentérique supérieure, rénales, coronaires, carotides, vertébrales, cérébrales, aorte), évoluant avec des rémissions périodiques (8,9,10).

Cliniquement, le patient peut présenter des manifestations:

-générales: fièvre, malaise, anorexie, perte de poids, myalgies, arthralgies et dépression (1,2,10)

-locales: douleurs spontanées et à la palpation frontales et/ou temporales; claudication des masseters ou de la langue; ischémie digitale en cas d'atteinte des artères digitales; infarctus myocardique (atteinte des coronaires); dissection de l'aorte ou anévrisme inflammatoire de l'aorte ; troubles respiratoires, rénaux, hépatiques, thyroïdiens, génitaux (chez la femme), auditifs (1,2,10).

Les troubles visuels sont fréquents et redoutables, pouvant mener en quelques jours à la cécité: diplopie, amaurose transitoire, douleurs oculaires, diminution de l'acuité visuelle, vue en tunel, bilatéralisation des troubles (1,2).

Les examens peuvent montrer une vitesse de sédimentation accrue (plus de 40 mm/h d'habitude) et une CRP élevée (1,2,11).

L'angiographie montre des sténoses bilatérales pour les artères symétriques, en sablier, les segments sténotiques étant courts ou longs, avec une circulation collatérale, vu le caractère chronique du processus (1,2).

La biopsie de l'artère temporale n'est pas toujours diagnostique, vu les lésions segmentaires. Si la biopsie d'une artère temporale est négative, on peut tenter la biopsie controlatérale. Les aspects anatomopathologiques sont: l'hypertrophie de la paroi artérielle, la fragmentation de la limitante élastique interne, l'infiltration inflammatoire de la paroi avec des cellules géantes multinucléaires présentes au niveau de la limitante élastique interne (1,4,12).

Le diagnostic différentiel est difficile lorsque l'un des symptômes est dominant, pouvant suggérer une fièvre obscure, un cancer occulte, un lymphome, une maladie rheumatique (1,8,10). De même, l'administration de dérivés d'Ergot peut montrer à l'angiographie une sténose bilatérale focale similaire (3). On décrit, aussi, une vasculite hypersensitive à l'administration de NSAID (antiinflammatoires non stéroïdiens), qui peut mimer une artérite temporale (13).

Le traitement est rapide, pour éviter surtout les manifestations oculaires graves; on donne de la Prednisone 60 mg en deux prises par jour une semaine, puis on diminue à 45 mg par jour en deux prises pendant un mois. On diminue la dose de 5 mg à 2-3 semaines, jusqu'à une dose de 15 mg par jour, dose que l'on diminue de 1 mg pendant 2-3 semaines. Le traitement à stéroïdes est suivi par la vitesse de sédimentation (1,2).

Le traitement chirurgical est rare et il s'adresse surtout à l'insuffisance valvulaire aortique, à la maladie anévrismale, à la dissection aortique et à la claudication.

Revenant au cas décrit, la manifestation périphérique n'est pas rare, des situations d'ischémie périphérique chez des malades avec une artérite temporale ayant déjà été décrites dans la littérature (2,5,6,7,10).

Le problème qui se pose pour ce patient, d'autant plus que c'est un jeune, c'est de trouver le facteur qui a déclenché cette artérite. Y aurait- il une liaison avec la pseudarthrose de la jambe ? Est- ce que le facteur infectieux- inflammatoire local a joué un rôle de trigger ? Comme dans les deux interventions orthopédiques on a usé d'un tourniquet, placé d'habitude au 1/3 moyen de la cuisse, et vu la sténose de l'artère fémorale superficielle gauche au niveau du 1/3 moyen, cette coïncidence nous fait penser non seulement à l'ischémie périphérique créée par le tourniquet, mais aussi à la pression directe exercée par celui-ci, notamment sur la paroi artérielle. L'artérite de Horton est caractérisée par des lésions symétriques (1,10), présentes chez ce malade au niveau des iliaques, mais vu les sténoses de la fémorale superficielle gauche et au niveau du foyer de fracture, on se demande si le traumatisme n'y a pas joué un rôle. On s'est aussi posé la question sur l'interférence des dérivés d'Ergot avec les antibiotiques reçus par le patient lors des interventions orthopédiques (céphacidal 2 g pendant deux jours), qui aurait pu déterminer des phénomènes d'ergotisme (3). Mais ceux- ci auraient dû cesser dès l'arrêt du traitement et ils n'auraient pas été accompagnés de modifications inflammatoires des parois artérielles. On se demande, aussi, si les dérivés d'Ergot n'ont pas aggravé les symptômes, mais le Dihydergot ne donne pas de l'ergotisme et ce phénomène est tardif par rapport à l'intervention et, en plus, il n'est pas décrit pour le Céphacidal. Quoique la biopsie de l'artère temporale soit négative, la clinique et la bonne évolution – objectivée par l'angioscan et les Echo Doppler - sous le traitement à la Cortisone nous font soutenir le diagnostic d'artérite de Horton. Mais rien n'est définitif et toutes les discussions restent ouvertes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Goldstein LJ. Artérite temporale. *Annales de chirurgie vasculaire* 1995; 9: 1-6.
2. Rooke TW, Joyce JW. Temporal arteritis. In: Rutherford RB editor. *Vascular Surgery.* Philadelphia: WB Saunders Co, 2000, 418-422.
3. Van Gestel R., Noirhomme Ph. Ergotisme aïgu par association de tartrate d'ergotamine et de Doxycycline. *Louvain Med* 1984; 103: 207-208.
4. Karanjia ND, Giddings AEB. Too few, Too Late. Temporal Artery Biopsy in Cranial Arteritis. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 882-884.
5. Procter CD, Holeier H, Clair RN, Trosclair M. Temporal Arteritis- Clinical Implications For the Vascular Surgeon. *J Vasc Surg*1992; 33: 598-603.
6. Amatucci G, Del Mastro G, Iandoli R. Horton Giant Cell Arteritis of the Legs, Report of Case. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38 (3): 309-312.
7. Lie JT. When is Arteritis of the Temporal Arteries Not Temporal Arteritis? *J Clin Rheumatol* 1994; 21 (2): 186-189.
8. Evans DC, Murphy MP, Lawson JH. Giant Cell Arteritis Manifesting as Mesenteric Ischemia. *J Vasc Surg* 2005; 42 (5): 1019-1022.
9. Honing ML, Bredie SJ, Smulders YM. Aortic Involvement in Patients with Temporal Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Ned Tjidschr Gemekd* 2005; 149 (35): 1947-1953.
10. Gonzales-Gay MA, Barros Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant Cell Arteritis: Disease Patterns of Clinical Presentation in a Series of 240 Patients. *Medecine (Baltimore)* 2005; 84 (5): 269-276.
11. Gonzales-Gay MA, Lopez-Diaz M.J., Barros S et al. Giant Cell Arteritis: Laboratory Tests at the Time of Diagnosis in a Series of 240 Patients. *Medecine (Baltimore)* 2005; 84 (5): 277-290.
12. Meshiah A, Yeguna Y, Pasik S, Hod IME. Scanning as a Procedure of Diagnosing in Giant Cell Arteritis. *J Cardiovascr Surg* 1987; 28: 706-710.
13. Lie JT, Rajiv K. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Induced Hypersensitivity Vasculitis Clinically Mimicking Temporal Arteritis. *J Rheumathol* 1996; 23: 183-185.

NOUTĂŢI

CARATERIZAREA COMPUTERIZATĂ A IMAGINILOR DERMATOLOGICE REPREZENTÂND LEZIUNI CUTANATE PIGMENTATE

Imagini digitizate preluate de la nivelul pielii pot fi utilizate pentru a diferenţia melanomul malign de nevii displazici. Autorii lucrării prezintă un sistem computerizat care realizează achiziţia de imagini în condiţii reproductibile şi, ulterior, prelucrarea acestora prin tehnici de segmentare bazate pe extragerea trăsăturilor de culoare şi de contur. Aceste trăsături sunt utilizate pentru construcţia unui modul de clasificare automată. Studiul apelează la metode specifice inteligenţei artificiale (prin dezvoltarea unei reţele neurale dedicate) şi modelarii statistice (prin analiză discriminantă), în scopul stabilirii celor mai bune reguli de clasificare (Maglogiannis I, Pavlopoulos S, Koutsouris D. An integrated computer supported acquisition, handling and characterization system for pigmented skin lesions in dermatological images. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2005; 9 (1): 86-98).

Irina-Draga Căruntu

CANCER PARATIROIDIAN LA UN BOLNAV CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ ÎN REGIM DE HEMODIALIZĂ

M.R. Diaconescu[1], M. Glod[1], I. Costea[1], Mirela Grigorovici[2], A. Covic[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Clinica a IV-a Chirurgie
Facultatea de Medicină
3 Clinica V Medicală (Nefrologie)
Spitalul Universitar CF Iaşi
2 Laboratorul de Anatomie patologică

PARATHYROID CARCINOMA IN A PATIENT ON HAEMODYALISIS FOR RENAL FAILURE (Abstract): Parathyroid carcinoma is a rare endocrine neoplasm with difficult histological diagnostic and unpredictable evolution. More unusual are the cases appearing in the course of end-stage renal disease on maintenance dialysis (22 observations in medical literature). A 46 year-old man suffering of chronic glomerulomephritis and renal failure for 13 years, having been on hemodialysis for three years, complains of asthenia, adynamia, muscle weakness, progressive osteoarticular pains, itching. The preoperative iPTH was 71/ng/ml, seric Ca^{2+}/1.23 mmol/l, seric Ca/2.6/mmoli/l, seric P/2.02 mmol/l. Clinical and ultrasonographical examinations revealed a left "thyroid nodule" of 44x37 mm but no images of the parathyroid. Upon surgery, three parathyroid glands (two from the right side and the superior left one) were identified and excised after the frozen section. The fourth gland was not found but the resected "nodule" together with the adjacent thyroid lobe proved a parathyroid carcinoma upon paraffin examination. The clinical course after operation was uneventful. The authors underlined the criteria and difficulties in the pathologic diagnosis of parathyroid carcinoma and also the principles of surgical treatment based on their experience of three cases.

Key words: HYPERPARATHIROIDISM, PARATHYROID CARCINOMA, RENAL FAILURE

Cancerul paratiroidian (CP) este o neoplazie endocrină rar întâlnită - circa 700 observaţii publicate în literatură - având o incidenţă de 0,015/10^5 indivizi şi o prevalenţă de 0,05%(1). Pe de altă parte în prezent în întreaga lume aproximativ 1.100.000 (175-185 pmp) bolnavi cu insuficienţă renală cronică (IRC) beneficiază de hemodializă şi virtual fiecare din aceştia poate dezvolta un hiperparatiroidism renal - secundar sau terţiar - având ca substrat hiperplazia sau adenoame ale glandelor paratiroide.

Apariţia unui CP la un pacient cu IRC supus hemodializei cronice constitue astfel o eventualitate clinică şi morfologică excepţională, de la prima observaţie semnalată de Berland în 1982 (1) descriindu-se încă 26 asemenea cazuri la care adaugăm unul din experienţa proprie însumând 40 bolnavi cu hiperparatiroidism (17 primar şi 23 „renal") operate, dintre care trei cancere.

OBSERVAŢIE CLINICĂ

Bolnavul CV de 46 ani este adresat clinicii cu diagnosticul de hiperparatiroidism renal (terţiar) prin IRC stadiul V consecutivă unei glomerulonefrite cronice - fiind supus de 13 ani unui regim de hemodializă cronică (3 şedinţe săptămânal). De circa 8 ani acuză miastenie, dureri osteoarticulare capricioase la nivelul centurilor scapulară şi pelvină, prurit cutanat de intensitate medie, nervozitate, insomnie. Din datele biologice reţinem valori ale ureei sanguine intre 118-198 mmoli/l, creatinina serică 7,5-13,4 mmoli/l, calciu 2,6 mmoli/l, potasiu 1,4 mmoli/l, fosfatază alcalină 420 ui/l. Valorile IPTH-ului sunt ridicate - 71 ng/ml în condiţiile variaţiei titrului calciului ionic între 1,03-1,36 mmoli/l.

La palpare pacientul (care nu provine dintr-o zonă de guşă endemică) prezintă un "nodul tiroidian" de circa 4 cm diametru cu caractere clinice banale şi fără semne de disfuncţie glandulară. Ecografia obiectivează nodulul cu ecostructură mixtă, măsurând 44/37 mm situat la polul inferior al lobului tirodian stâng fară sa dea detalii asupra glandelor paratiroide (fig. 1). La intervenţie trei paratiroide (două pe partea dreaptă şi cea superioară stângă) sunt identificate cu oarecare dificultate datorită abundenţei ţesutului celulogrăsos. De partea dreaptă cele două glande de 0,7 g, respectiv 1,5 g mărite de volum cu suprafaţa netedă prezintă la biopsia extemporanee aspect de hiperplazie adenomatoasă. Paratiroida superioară stângă, ceva mai mare - 2,8 g - prezintă la examenul extemporaneu aspect de adenom paratiroidian (fig. 2), însă cea inferioară nu poate fi găsită chiar după o căutare insistentă. Se decide exereza nodulului tiroidian care este sesil, extrem de aderent şi cu un pedicul superior distinct de cel al lobului adiacent, împreună cu lobul şi istmul tiroidian ipsilateral. Piesa cântăreşte 15 g iar biopsia extemporanee este

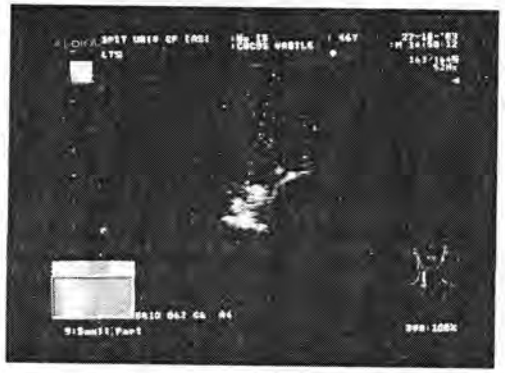


Fig. 1. Nodul cu ecostructură mixtă,44/37 cm pol inferior LTS

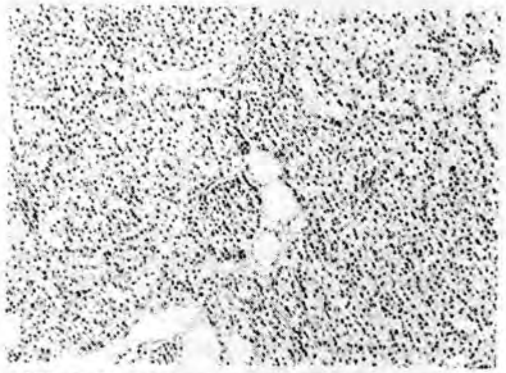


Fig. 2. Hiperplazia paratiroidiană a glandelor excizate

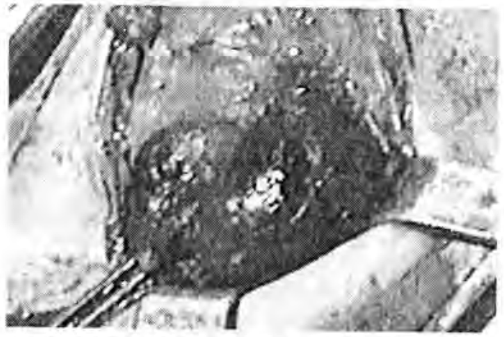


Fig. 3. Nodul "tiroidian" polar inferior LTS

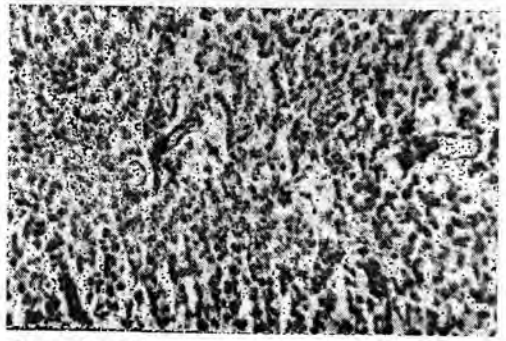


Fig. 4. Carcinom paratiroidian cu celule principale

TABELUL I

Date din literatură

Autor	An	Sex	Vârsta	Hd(ani)	PTH?	Glande	M	Urmărire	Luni
Berland	'82	?	62	3	-	2	-	deces	5
Anderson	'83	?	44	-	+	1	+	deces	17
Sherlock	'85	?	42	7	+	1	-	f.s.e.b.	12
Ireland	'85	?	34	5	+	1	+(P)	"	84
Krishna	'89	?	64	9	-	2	-	f.s.e.b.	36
Kodama	'89	?	53	7	+	1	-	"	4
Iwamoto	'90	?	46	11	-	1	-	nementionat	
Iwamoto	'90	?	53	5	-	1	-	nementionat	
Rademaker	'90	?	46	3	+	1	-	f.s.e.b.	84
Rademaker	'90	?	52	2	+	1	-	f.s.e.b.	84
Ljutic	'94								
Tominaga	'95	?	46	20	+	1	+(P)	reoperat	?
Miki	'96	?	40	5	-	1	+(P)	suprav	115
Djema	'98	?	46	9	+	1	+(F)	?	
Takami	'99	?	55	13	+	1	-	suprav	4
Boyle	'99							asociat cu boală celiacă	
Kameyama	'99	?	55	-	+	1	-	suprav	?
Jaiawardene	'00	?	79	3	+	1		suprav	?
Kuji	'00	?	51	22	+	1	+	dublu adenom Pt	
Zivaljevic	'02	?	69	-	+	1	-	?	?
Pavlovic	'02	?	54	12	+	1		hplzSR+CFT	SRx+TT
Ou	'03	?	20	5	+	1	M(P)	Pt+TTx	12
Srouji	'04						timus		
Khan	'04								
Falvo	'05	?	61	18		2		PTx+TTx	?
Jimenez Gerk	'05	?	53	10	+			PTx+Tx	

Hd: hemodializă; M(etastaze); fseb: fară semne de evoluţie a bolii; P(ulmon); F(icat); hplz SR: hiperplazie suprarenală; CFT: cancer folicular tiroidian; SR, TT, PTx= suprarenalectomie, tiroidectomie (totală), paratiroidectomie

neconcludentă (fig. 3). Examenul anatomopatologic la parafină confirmă existenţa hiperplaziei adenomatoase la cele trei paratiroide examinate iniţial iar pentru „nodulul tiroidian" - surpriză - aspect de carcinom paratiroidian cu celule principale, dispuse în trabecule şi cu invazie vasculară (fig. 4).

Evoluţia postoperatorie este simplă cu reducerea spectaculară şi stabilă a concentraţiei PTH - 9 ng/ml, calcemia se menţine între 1,8-2,1 mmoli/l iar fosfataza alcalină se normalizează şi - în pofida executării practic a unei partiroidectomii totale - nu apar semne clinice manifeste de hipoparatiroidism. Bolnavul îşi continuă în condiţii bune programul de hemodializă fară semne de recidivă la doi ani după operaţie.

DISCUŢII

De la observaţia princeps de CP apărut la un bolnav cu IRC supus hemodializei cronice s-au adăugat împreună cu cazul nostru încă alte 26 cazuri din care la 22 am avut acces în bibliografia consultată :

La toate acestea cancerul a coexistat cu leziuni de hiperplazie sau chiar microadenoame ale celorlalte paratiroide. În trei cazuri tumora a interesat două paratiroide iar în altă observaţie localizarea cancerului a fost într-o glandă supranumerară la nivelul timusului (1,5,24). Metastazele pulmonare au fost prezente de asemenea în patru cazuri(4,11,12,13) iar cele hepatice în unu (4,11,12,13,21). Majoritatea observaţiilor au fost întâlnite la femei sugerându-se că hormonii specifici acestui sex pot avea oarecare influenţă asupra iniţierii şi/sau dezvoltării neoplaziei paratiroidiene. Vârsta de apariţie a acestor carcinoame se suprapune cu cea a leziunilor apărute în afara uremiei şi dializei.

Din punct de vedere clinic toţi autorii care au publicat asemenea cazuri constantă că sindromul hipercalcemic are o intensitate mai estompată comparativ cu cea din CP "pur" cu nivele inferioare ale calcemiei, fapt datorat probabil hemodializei. Concentraţia serică mult crescută a parathormonului rămâne însă un marker biologic prezent în toate cazurile cercetate, element care totuşi nu ajută la diferenţierea de observaţiile obişnuite frecvent intâlnite de hiperparatiroidism (12,25).

Diagnosticul de CP este dificil de stabilit şi deşi foarte rar totuşi el trebuie evocat. În condiţiile în care toate posibilităţile diagnosticului histopatologic sunt îndoielnice: puncţia-biopsie contraindicată, biopsia extemporanee neconcludentă iar examenul la parafină incert în lipsa invaziei vasculare şi/sau capsulare sau a metastazelor, constatările macroscopice intraoperatorii: aspect, neregularitate, aderenţe sau dimensiuni ale tumorii ca şi unele anomalii numerice sau topografice trebuie privite cu circumspecţie sugerând malignitatea leziunii. Alteori aceasta este relevată de recurenţa clinică, recidiva tumorală sau apariţia metastazelor la intervale variabile de la extirparea chirurgicală iniţială (în primele 13 observaţii nu a existat nici o diagnosticare preoperatorie)(12).

Obregon relatează cazul unui bolnav cu transplant renal la care exereza paratiroidiană a relevat prezenţa unui cancer al glandei (26).

În şi mai rarele situaţii - mai mult teoretice sau depinzând de flerul chirurgical - de certitudine diagnostică - decizia operatorie trebuie să respecte pe de o parte principiul paratiroidectomiei totale, conservând pentru autotransplant cea mai "bună" paratiroidă, iar pe de altă parte pe cel al regulilor de securitate oncologică ridicând "în bloc" glanda tumorală împreună cu lobul şi istmul tiroidian ipsilateral şi atmosfera celulogrăsoasă (eventual ganglionii) adiacentă. Această eventualitate, de asemenea ideală, este rar intâlnită în majoritatea cazurilor fiind vorba de exereze conservatoare ale tumorii - insuficiente din punct de vedere endocrin sau oncologic - sau de reintervenţii de completare sau pentru îndepărtarea unor recidive sau chiar metastaze. Limfadenectomia profilactică executată în două cazuri nu pare să amelioreze semnificativ prognosticul. Oricum, se pare tot în condiţiile rolului protector al insuficienţei renale cronice, prognosticul şi indicele de supravieţuire al acestor rare tumori apare ceva mai bun decât cel al CP "obişnuite" a căror supravieţuire la 5 ani este apreciată între 40-69% (27).

BIBLIOGRAFIE

1. Berland Y, Olmer M, Lebreuil G et al. Parathyroid carcinoma, adenoma and hyperplasia in a case of chronic renal insuffiency on dialysis. *Clin Nephrol* 1982; 18: 154-158.
2. Anderson BJ, Samaan NA, Vassilopoulou-Sellin R et al. Parathyroid carcinoma: features and difficulties in diagnosis and management. *Surg* 1983; 95: 906-915.
3. Ireland JP, Flemming SJ, Levison DA et al. Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1114-1118.

4. Sherlock DJ, Newman J, Holl-Allen RTJ et al. Parathyroid carcinoma presenting as tertiary hyperparathyroidism. *Postgrad Med* J 1985 ; 61 : 243-244.
5. Krishna GG, Mendez M, Levy B et al. Parathyroid carcinoma in a chronic hemodialysis patient. *Nephron* 1989 ; 52 : 194-195.
6. Kodama M, Ikegami M, Imanishi M et al. Parathyroid carcinoma in a case of chronic renal failure on dialysis. *Urol Int* 1989 ; 44 : 110-112.
7. Iwamoto N, Yamazaki S, Fukuda T et al. Two cases of parathyroid carcinoma in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* 1990 ; 55 : 429-431.
8. Rademaker P, Meijer S, Oosterhuis JW et al. Successful surgical treatment of parathyroid carcinoma in two haemodyalisis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990 ; 5 (7) : 545-548.
9. Ljutic D, Cameron JS, Ogg CS et al. Long-term follow-up after total parathyroidectomy without parathyroid implantation in chronic renal failure. *Q J Med* 1994 ; 87 : 685-692.
10. Tominaga Y, Numano M, Uchida K. Lung metastasis from parathyroid carcinoma causing renal hyperparathyroidism in a hemodialised patient : a report of a case. *Surg Today* 1995 ; 25 : 984-986.
11. Miki H, Sumimoto M, Inoue H et al. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surg* 1996 ; 120 : 897-901.
12. Djema AI, Mahmoud MD, Collin P et al. Hyperparathyroidie tertiare : cancer parathyroidien avec metastases hepatiques chez un hemodialyse. Nephrologie 1998 ; 19 : 121-123.
13. Takami H, Kameyama K, Nahakubo I. Parathyroid carcinoma in a patient receiving long-term hemodialysis. *Surg* 1999 ; 125 : 239-240.
14. Boyle NH, Ogg CS, Hartley RB et al. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in celiac disease. *Eur J Surg* 1999 ; 25 : 100-103.
15. Kameyama K, Takami H. DNA cytofluorometric analysis using HP/DAPi double staining of parathyroid cancer arising in patient with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. *Oncol Rep* 1999 ; 6 : 1345-1347.
16. Jaiawardene S, Owen WJ, Goldsmith DJA. Parathyroid carcinoma in a dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 88 : 430-432.
17. Kuji T, Kitamora H, Yasuda G. Different pathologic findings in each of four parathyroid glands in a long-standing hemodialised patient. *Clin Nephrol* 2000 ; 54 : 413-417.
18. Zivaljevic V, Krgovic K, Talici S. Parathyroid cancer in a hemodialised patient. *Tumor* 2002 ; 88 : 430-432.
19. Falvo L, Catania A, Palermo S et al. Bilateral synchronous parathyroid carcinoma in patient on hemodialysis treatment : one rare observation. *Int Surg* 2005 ; 90 : 18-22.
20. Pavlovic D, Tomic-Brzac H, Sarcevic B et al. Parathyroid carcinoma in dialysis patient. Abstr 29th Eur Symposium on Calcified Tissues 22-29 May 2002 Zagreb.
21. Ou HY, Hung CJ, Hsu WH et al : Variability of clinical presentation in three cases of parathyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2003 ; 1002 : 266-269.
22. Srouji IA, Resouli A, Cree IA. Case of thymic parathyroid carcinoma in a hemodialysis patient : application of tumor chemosensitivity testing. *J Laryngol Otol* 2004 ; 118 : 62-64.
23. Khan MW, Worcester EM, Straus FH. Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Amer Coll Surg* 2004 ; 199 : 312-319.
24. Jimenez Garcia A, Milon JA, Garcia Esendero D. Carcinoma paratiroideo sobre transplante autologo tras paratiroidectomia total en el hiperparatiroidismo renal. *Kirurgia* 2005 ; 1, www.sc.ehu.es/scrwwwsr/kirurgia/20051/kirurgia20051.htm.
25. Pineda E, Perez-Ordonez B, Dackiw A : Parathyroid carcinoma should be suspected in dialysis patients with rapid changes in serum. PTH changes. *Perit Dial Int* 2005 ; 25 : 93-94.
26. Obregon LM, Taylor MF, Myr G. Parathyroidectomy for parathyroid carcinoma in renal transplantation. *Transplant* 2005 ; 37 : 973-976.
27. Babar Craig H, Quaglia A, Stearns M. Parathyroid carcinoma : a report of two cases and a concise review and update by lit. *J Laryngol Otol* 2005 ; 119 : 577-580.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE

CAZURI CLINICE

PLAGĂ ABDOMINALĂ ÎMPUŞCATĂ CU MULTIPLE LEZIUNI VISCERALE

I. Şerban
Universitatea de Medicină "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Urgenţe Chirurgicale

ABDOMINAL GUNSHOT WOUND WITH MULTIPLE VISCERAL LESIONS (Abstract) : The authors present the case of a 21 years old patient who was admitted in the hospital with a severe abdominal gunshot wound and hemorrhagic shock. Because of the gravity of the external bleeding and the severity of his general status he was admitted directly to the surgery room. The decision of surgical treatment was taken from the first look, so all the diagnostic maneuvers were taken in the surgery room at the same time with the preparations for general anesthesia and surgery, except for the clinical exam and preservation of blood and urine. The duration of the surgical operation was relatively short, almost 2 hours, compared with the visceral lesions identified and treated. The recovery was amazingly rapid, with no significant complications, the patient being discharged from the hospital after 17 days. This case has some particularities which can be discussed : immediate surgery is the only way to give a chance of survival in these kinds of situations ; never loose time with other investigations ; single gunshot wound of the abdomen determined 4 visceral lesions, every one of them being very severe ; the patient had a very short period of recovery. **Key words** : GUNSHOT WOUND, TRAUMA, HEMORRHAGIC SHOCK

În lucrarea de faţă, vom prezenta cazul unui pacient adus de ambulanţă în stare de şoc hemoragic, prezentând o plagă abdominală împuşcată penetrantă. Gravitatea cazului a fost extremă, cauzată de interesarea a multiple viscere abdominale cavitare şi parenchimatoase, cu stare de şoc hemoragic prin hemoragie activă masivă şi alterarea funcţiilor vitale. Timpul fiind elementul esenţial, ordinea şi rapiditatea manevrelor, decizia de intervenţie imediată şi corectitudinea gesturilor diagnostice şi terapeutice au influenţat benefic prognosticul vital (1).

Pacientul D.M., în vârstă de 21 de ani, este internat în urgenţă cu diagnosticul : *Plagă împuşcată abdominală penetrantă, şoc hemoragic.* Chirurgul aflat în triaj decide, după o singură privire, transportarea bolnavului în sala de operaţii. Pe drum, din anamneza rudelor şi a personalului medical al ambulanţei se află că pacientul a fost împuşcat, în urmă cu numai 15 minute, cu o armă de vânătoare cu proiectile speciale pentru vânat de talie mare (mistreţ, urs) de la o distanţă mică, de sub 10 metri şi că pacientul nu este cunoscut cu antecedente patologice.

Examenul clinic, efectuat pe masa de operaţii, relevă stare generală gravă, şoc hemoragic (TA=0 mmHg), puls absent în periferie, abia perceptibil la carotide. Bolnav inconştient, areactiv la stimuli auditivi sau dureroşi, tendinţă la midriază (pupile intermediare), reflex pupilar fotomotor abolit, paloare tegumentară generalizată, extremităţi reci, dispnee tip Kussmaul, hipotonie musculară, reflexe osteotendinoase (ROT) abolite. Scorurile prognostice arată următoarele valori:

- Glasgow Coma Scale (GCS) - 6
- Revised Trauma Score (RTS) - 2.44
- TRISS (Probabilitatea de supravieţuire - 14.1%)

Examenul local al abdomenului arată un orificiu de intrare la nivelul hipocondrului şi flancului drept, lateral de marginea externă a muşchiului drept abdominal, cu diametrul de aproximativ 8 cm, cu margini neregulate, franjurate, cu ţesuturi dilacerate, înconjurată de multiple plăgi punctiforme cu aspect de mici orificii intradermice şi fără orificiu de ieşire. La nivelul plăgii abdominale se remarcă hemoragie activă, extrem de abundentă, ce impune pansament compresiv.

Se instituie trei linii venoase periferice şi un cateter central, se administrează sânge, soluţii macromoleculare, electrolitice, intubaţie oro-traheală şi protezare respiratorie, profilaxia tetanosului cu vaccin tetanic adsorbit (ATPA), antalgice, concomitent cu recoltarea probelor de sânge pentru analize de laborator. La sondajul vezical se exteriorizează hematurie macroscopică. Lavajul gastric arată urme de sânge roşu.

Anestezia generală este definitivată şi prima incizie se realizează la aproximativ 20 de minute de la apariţia ambulanţei la spital.

Incizie mediană supraombilicală prelungită subombilical, cu o branşare laterală în dreptul orificiului de intrare cu înglobarea sa. Intraoperator se identifică următoarele leziuni:

- Dilacerare lob drept hepatic cu secţiune cvasitotală a segmentelor V, VI, VII şi VIII hepatice de restul parenchimului (grad IV AAST - *American Asociation of Surgeons for Trauma*) (2);
- Contuzie pedicul hepatic;
- Perforaţia feţei anterioare a genunchiului superior al duodenului (grad II AAST) (3);
- Hematom retroperitoneal masiv;
- Secţiune parţială a pediculului renal drept cu plăgi împuşcate multiple la nivelul parenchimului şi bazinetului renal drept (grad IV AAST);
- Hemoperitoneu masiv (s-au aspirat 3,8 litri de sânge în cursul întregii intervenţii).

După aspirarea rapidă şi parţială a hemoperitoneului a fost identificată imediat leziunea hepatică. Aproape întregul lob hepatic drept era dilacerat şi detaşat de restul ficatului printr-o secţiune sagitală cvasicompletă pornită din dreptul canalului cistic rămas în mod paradoxal nesecţionat, astfel încât doar o punte de parenchim hepatic de aproximativ 1 cm grosime mai exista în partea posterioară. Fiind evident că mai exista o leziune viscerală hemoragică gravă s-a preferat compresiunea manuală a ficatului de către ajutor (manevra Pringle ar fi fost periculoasă datorită contuziei şi infiltrării sanguine masive a pediculului hepatic) şi identificarea sursei de sângerare care provenea din spaţiul retroperitoneal. După decolarea coloparietală a unghiului hepatic şi manevra Kocher se observă secţiunea parţială a pediculului renal drept şi leziuni grave de dilacerare ale rinichiului şi se practică rapid nefrectomia de necesitate. Se revine imediat la ficat şi se practică hepatectomie atipică (aproape a lobectomie dreaptă) cu hemostază şi bilistază pe tranşă. Se revine la perforaţia genunchiului superior a duodenului identificată numai pe faţa anterioară şi se practică sutură în plan unic cu fire silk 2-0 separate. Se preferă a nu se mai realiza derivaţia gastrojejunală pentru a nu se prelungi timpul operator. Controlul hemostazei pe vasele renale şi evacuarea parţială a hematomului retroperitoneal duce la identificarea şi extragerea a 8 fragmente de plumb din proiectil. Controlul hemostazei pe tranşa hepatică nu relevă sângerări semnificative la o TAs = 80 mmHg. Drenajul peritoneal multiplu, excizia marginilor plăgii împuşcate şi

refacerea simplă a peretelui încheie intervenţia chirurgicală care a durat aproximativ 2 ore.

Pe perioada operatorie bolnavului i-au fost administrate 4 unităţi de sânge integral şi 2 unităţi de concentrat eritrocitar.

Probele de laborator recoltate la internare evidenţiază anemie posthemoragică acută (Hb=9,9 g/l; Ht=36%), dezechilibre hidro-electrolitice şi ionice (K=2,9 mmol/l; Na=120 mmol/l; Ca=6,3 mg/dl; RA=23 mmol/l). De notat uşoara creştere a bilirubinei (Bb) (Bb_{totale}=1,7 mg/dl; $Bb_{directe}$=0,8 mg/dl şi $Bb_{indirecte}$=0,9 mg/dl).

Reperele cele mai importante ale tratamentului postoperator au fost:

- În primele 24 de ore s-au mai transfuzat 2 unităţi de sânge integral şi 2 unităţi de concentrat eritrocitar, pe lângă cantităţile administrate pe masă, şi 4 unităţi de sânge integral şi 3 unităţi de concentrat eritrocitar în următoarele 6 zile.
- Intubaţie oro-traheală şi protezare respiratorie sub sedare medicamentoasă 72 de ore.
- Suport inotrop pozitiv 72 de ore.
- Reechilibrare hemodinamică, hidroelectrolitică şi acido-bazică, bolnavul prezentând tulburări ale metabolismului proteic (Proteine totale=4,2 g/l ; Albumine =2 g/l), ale echilibrului electrolitic şi acido-bazic cu acidoză metabolică (RA=20 mmol/l; Na=121 mmol/l; Cl=93 mmol/l), anemie (Hb=9,4 g/l; Ht=34%), leucocitoză uşoară cu neutrofilie (GA=10.000/mmc; PMN=84%),
- Antibioterapie: Cefotaxim 3 g, gentamicin 3 fiole şi Metronidasole 2 g pe zi timp de 7 zile.
- Suport pentru funcţia hepatică, cele mai modificate valori biologice înregistrate fiind $Bb_{totală}$=5,5 mg/l cu deficit de conjugare, TGO=226 U/l, TGP=444 U/l.
- Profilaxia pancreatitei acute posttraumatice, amilazemie=320 U/l.
- Aspiraţie nazo-gastrică 7 zile.
- Monitorizarea clinică a abdomenului şi controlul plăgii operatorii.

Elementele semnificative ale evoluţiei postoperatorii au fost următoarele:

- Variaţii tensionale semnificative în primele 24 de ore.
- Drenaj peritoneal sanguinolent de 500 ml în primele 24 de ore şi de aproximativ 1000 ml sero-sanguinolent în total pentru următoarele 6 zile, a 7-a zi postoperator drenajul a fost suprimat.
- Respiraţii spontane şi detubare după 72 de ore.
- Abdomen suplu la 48 de ore postoperator şi reluarea tranzitului după 5 zile.
- Valorile datelor biologice se normalizează după 7 zile.
- Infecţie parietală simplă, evidentă la 5 zile post operator, rezolvată prin tratament conservator.

Cazul a necesitat o durată de spitalizare de 17 zile, dintre care 7 zile în clinica ATI şi 10 zile în serviciul chirurgical. Bolnavul se externează cu recomandarea de a respecta un regim igieno-dietetic, de a evita efortul fizic timp de 6 luni şi de a se prezenta la control la o lună postoperator. Pacientul nu s-a mai prezentat niciodată la spital, astfel încât controalele periodice clinice şi imagistice nu au mai putut fi realizate.

DISCUŢII

Am considerat că acest caz este interesant pentru că aduce în discuţie problema atitudinii şi conduitei chirurgului în faţa unui traumatism grav, cu leziuni pluriviscerale şi cu risc vital, ce necesită o succesiune precisă a deciziilor şi gesturilor terapeutice, temporizarea în cazul de faţă ducând inexorabil la pierderea pacientului (4).

Probabilitatea de deces la acest caz are valori foarte mari:

- 85,9% după scorul TRISS.
- 82,8% după RTS.
- 82% pentru cazurile de plăgi abdo-

minale împuşcate penetrante cu 4 sau mai multe organe interesate.

Particularitatea cazului constă în:

- A fost adus la 15 minute de la agresiune la spital şi s-a început intervenţia chirurgicală la 20 de minute de la internare.
- Pierdere de sânge a fost masivă, numai intraoperator s-au aspirat 3,8 litri de sânge.
- 4 leziuni viscerale abdominale grave.
- Prognostic extrem de rezervat.
- Complicaţii postoperatorii practic inexistente.

Se spune că organismul are resurse extraordinare, dar finite, şi că acestea se epuizează în cazul unui traumatism grav în decurs de o oră, vestita "oră de aur" din traumatologie. Chirurgul trebuie să ştie că această oră este întotdeauna scurtă şi că aceasta începe din momentul traumatismului. În faţa unor traumatisme grave, în special al celor abdominale prin împuşcare, singura şansă a pacientului este decizia rapidă de intervenţie chirurgicală. Dacă se reuşeşte hemostaza în decurs de o oră de la agresiune, chiar şi o hemoragie gravă şi masivă, ca cea din cazul prezentat, poate fi învinsă. După părerea noastră trei elemente au fost decisive pentru supravieţuirea pacientului: transportul rapid la spital, decizia imediată de intervenţie şi statusul biologic anterior perfect al traumatizatului.

Probabil că, la acest caz, concluziile se pot transforma în nişte reguli pentru echipa medicală confruntată cu o plagă abdominală împuşcată gravă:

- Transport rapid la un centru de traumatologie cu specialişti antrenaţi în tratarea acestor leziuni.
- Decizie imediată de intervenţie şi pacient transportat imediat pe masa de operaţie unde se va face un examen clinic, recoltare de probe biologice concomitent cu pregătirile pentru anestezie generală şi intervenţie chirurgicală.
- Nici o explorare imagistică.
- Transfuzie de sânge masivă şi rapidă.
- Intervenţie chirurgicală cât mai scurtă cu putinţă, în special realizarea cât mai rapidă a hemostazei chirurgicale.
- Tratament postoperator energic.

Pentru că, totuşi, particularitatea principală a acestui caz este simplul fapt că a fost salvat, în loc de concluzii vom încerca să amintim cauzele acestei supravieţuiri:

- Bolnav foarte tânăr şi sănătos
- Transport rapid
- Decizii rapide
- Tratament eficace
- Noroc
- Soartă etc. etc. ...

BIBLIOGRAFIE

1. Kaplan LJ. Abdominal trauma, penetrating. *E-medicine*, October 13 2004; www.eMedicine.com.
2. Moore EE, Shackford SR, Pachter HL et al. Organ Injury Scaling: spleen, liver and kidney. *J Trauma* 1989; 29 (12): 1664-1666.
3. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, Jurkovich GJ, Shackford SR, Champion HR. Organ Injury Scaling: pancreas, duodenum, small bowel, colon and rectum. *J Trauma* 1990; 30 (11): 1427-1429.
4. Meyer AA. Death and disability from injury: a global challenge. *J Trauma* 1998, 44 (1): 1-12.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

CHIRURGIE **TEHNICI ŞI METODE**

OSTEOSINTEZA CU HANSSON TWIN HOOK - O NOUĂ TEHNICĂ DE OSTEOSINTEZĂ ÎN FRACTURILE TROHANTERIENE

O. Alexa, T. Cozma, D. Cionca, B. Puha
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Ortopedie-Traumatologie

HANSSON TWIN HOOK - A NEW IMPLANT TECHNIQUE IN TROCHANTERIC FRACTURES (Abstract): Hansson Hook is an implant developed in Scandinavian countries for femoral neck fractures. Due to the good results given by this technique the implant was developed in order to use it in trochanteric fractures. The hook was doubled and the implant adapted to a plate with barrel, similar with those used in compression screw technique. The new implant is named Omega 2 Hansson Twin Hook and is produced by Stryker Osteonics. In the authors' department five patients with trochanteric fractures were treated using Hansson Twin Hook. According to Evans classification, three fractures were stable and two unstable. The surgical technique is somewhat different than a common compression screw implantation: the incision is smaller, the plate is the first to be implanted, the expanding of the hooks requires special instrumentation. Patients were allowed to walk with full weight the day after the surgery. The postoperative results were very good, both immediately and three months after operation. In conclusion, the authors believe that Hansson Twin Hook is a useful implant in trochanteric fractures and offers a good rotational stability. **Key words**: TROCHANTERIC FRACTURES, HANSSON TWIN HOOK

Implantele utilizate în fracturile trohanteriene sunt, în ultimii ani, într-o permanentă actualizare în căutarea celor mai eficiente soluţii pentru tratamentul acestor fracturi. Un implant recent imaginat este Hansson Twin Hook ce ar putea aduce rezultate superioare în tratamentul fracturilor trohanteriene. Acesta este motivul pentru care am început în 2005 să efectuăm primele osteosinteze cu acest implant, neutilizat până în prezent în România.

În ţările scandinave, în fracturile colului femural se foloseşte cu prioritate, încă din anii '90, un cui imaginat de Hansson care se fixează la nivelul capului femural prin intermediul unui cârlig şi care este cunoscut sub numele de Hansson Hook. În comparaţie cu un şurub AO de compresiune acest implant este mai puţin traumatic şi mai stabil rotaţional. Succesul utilizării acestui implant în fracturile colului femural a impus extinderea utilizării sale şi în fracturile trohanteriene. Iniţial firma Swemac Orthopaedics din Suedia a adaptat acest şurub la o placă similară cu cele folosite în sistemele tip DHS şi a imaginat un sistem ce prezintă 2 cârlige faţă de sistemul original Hansson. Intuind valoarea acestui implant producătorul de materiale de osteosinteză Stryker-Howmedica îşi asumă fabricarea sa şi îl lansează pe piaţă sub numele comercial *OMEGA 2*. A rezultat astfel un sistem de compresiune care nu se înfiletează, este puţin voluminos, nu permite rotaţia la nivelul capului femural şi scade riscul de penetrare articulară.

Înainte de lansarea pe piaţă s-au efectuat studii biomecanice comparative între noul sistem Twin Hook şi sistemele clasice tip DHS care se bazează pe şurubul de compresiune şi sunt considerate în prezent „golden standard" în tratamentul fracturilor trohanteriene. Testele la încărcare axială, angulaţie şi torsiune au arătat o stabilitate mai bună pentru Hansson Twin Hook. Concluzia acestor teste recomandă sistemul Hansson Twin Hook ca fiind superior din punct de vedere biomecanic implantelor clasice cu şurub filetat.

LOTUL DE PACIENŢI

În prima parte a anului 2005 un număr de 5 pacienţi prezentând fracturi trohanteriene au fost operaţi folosind această nouă tehnică. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 68 de ani şi 4 luni, sexul feminin fiind notat în 3/5 cazuri. Fracturile au fost clasificate după Evans în fracturi stabile (3 cazuri) şi instabile (2 cazuri). Durata medie de la internare până la momentul intervenţiei a fost de 3 zile necesare pentru echilibrarea biologică a pacientului. În toate cazurile s-a preferat rahianestezia. Pacienţii au fost operaţi pe masa ortopedică şi în primul timp s-a efectuat reducerea ortopedică a fracturii. Aceasta a fost posibilă prin tracţiune şi rotaţie internă în 4/5 cazuri şi prin tracţiune şi rotaţie externă în 1/5 cazuri. Un caz de fractură instabilă a necesitat corecţia intraoperatorie a reducerii deoarece fragmentul diafizar era translat posterior. În toate situaţiile am fost pregătiţi la momentul intervenţiei cu o unitate de sânge dar într-un singur caz a fost necesară administrarea de sânge postoperator la un pacient ce prezenta la începutul intervenţiei chirurgicale o valoare scăzută a hemoglobinei.

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Abordul. Inserţia Hansson Twin Hook necesită un abord mai mic decât în cazul sistemelor tip DHS şi nu este necesar să depăşească lungimea plăcii alese. În general, o incizie de 5-7cm pe faţa externă a coapsei este suficientă. Avantajele acestei incizii limitate sunt: distrucţie limitată a părţilor moi, sângerare redusă, vindecare mai rapidă, risc septic scăzut, cicatrice estetică. Incizia începe proximal de la nivelul la care o broşă ghid cervico-cefalică intersectează tegumentul. Pentru a identifica acest punct se plasează o broşă ghid pe pacient şi, sub control Rx-Tv, se orientează broşa astfel încât să treacă prin centrul colului şi capului. Incizia are cel mai proximal punct acolo unde broşa intersectează tegumentul.

Plasarea broşei de anteversie. Este important de cunoscut anteversia colului femural pentru a plasa broşa ghid în centrul colului şi capului atât pe imaginea de faţă cât şi pe cea de profil. Pentru aceasta o broşă de 2,8 mm nefiletată se alunecă pe faţa anterioară a colului şi se introduce în capul femural. La introducerea broşei ghid se va ţine cont de această anteversie: broşa ghid va fi paralelă cu broşa ce marchează anteversia dar va fi situată mai posterior.

Plasarea broşei ghid. Reuşita operaţiei depinde în mare măsură de plasarea corectă a broşei ghid. Aceasta va fi poziţionată riguros în centrul capului femural pe imaginea de faţă şi pe cea de profil şi va ghida implantul. Unghiul uzual sub care broşa ghid este introdusă în femur este de 135° şi ghidul de broşă va fi fixat în general la acest unghi. În situaţii speciale (modificări constituţionale, reducere în valg) unghiul va fi uşor modificat (130°, 135°, 140°, 145°,150°) având în vedere că sistemul permite asfel de modificări. De aceste modificări va trebui să ţinem cont la alegerea plăcii ce trebuie să aibă acelaşi unghi cu cel folosit la introducerea broşei ghid. Pe imaginea de profil broşa ghid va fi paralelă cu broşa ce marchează anteversia. Cortexul extern al femurului se deschide cu un burghiu de 3,2 mm. Aceasta va permite o mai uşoară inserţie a broşei ghid. Dacă nu suntem perfect satisfăcuţi de situarea broşei (nu este centrală) instrumentarul permite

inserţia unei a doua broşe la 5 mm faţă de prima care va fi scoasă ulterior. Broşa ghid va fi avansată în capul femural până ce atinge osul subcondral.

Măsurarea. Un măsurător corespunzător broşei ghid este plasat pe faţa externă a femurului şi va arăta distanţa dintre cortexul lateral şi polul proximal al capului. Lungimea implantului va fi egală cu această distanţă minus 10 mm pentru a evita penetrarea articulară.

Forarea. Pentru forarea canalului se foloseşte un burghiu triplu similar cu cel folosit pentru sistemele DHS clasice.

Introducerea plăcii. Spre deosebire de sistemele DHS clasice această tehnică permite montarea plăcii înaintea implantului cervico-cefalic ce va fi introdus ulterior prin placă. Există două variante de plăci ce diferă prin lungimea părţii tubulare: standard şi cu tub scurt. Varianta cu tub scurt va fi aleasă atunci când fractura este foarte externă şi există posibilitatea ca tubul de alunecare să traverseze focarul de fractură. Placa se fixează cu un cleşte autostatic pe diafiză înainte de inserţia piesei cervicocefalice.

Introducerea piesei cervico-cefalice a sistemului HTH. Pentru inserţia piesei cervico-cefalice este necesat un instrumentar specific. Principiul acestui implant constă în expandarea la nivelul capului femural a două cârlige, unul anterior şi unul posterior care împiedică rotaţia capului sau retracţia implantului. Pentru a realiza expandarea se se utilizează instrumentarul specific ce însoţeşte implantul.

Fixarea plăcii la diafiză. Se aplică tehnica uzuală de fixare a plăcilor înşurubate folosind şuruburi de 4,5 mm. Numai în cazuri speciale (osteotomii, fracturi cu componentă transversală) este necesară compactarea şi în aceste situaţii orificiile pentru şuruburi vor fi plasate excentric.

Etapele implantării Hansson Twin Hook sunt prezentate în fig. 1.

Precauţii intraoperatorii. Când folosim această tehnică trebuie să fim conştienţi de faptul că sistemul Twin Hook, după expandarea cârligelor, are o dimensiune mai mare cu 3 mm decât un sistem DHS uzual. În aceste condiţii creşte posibilitatea perforării capului articular şi deci a penetrării articulare. În consecinţă trebuie avută o

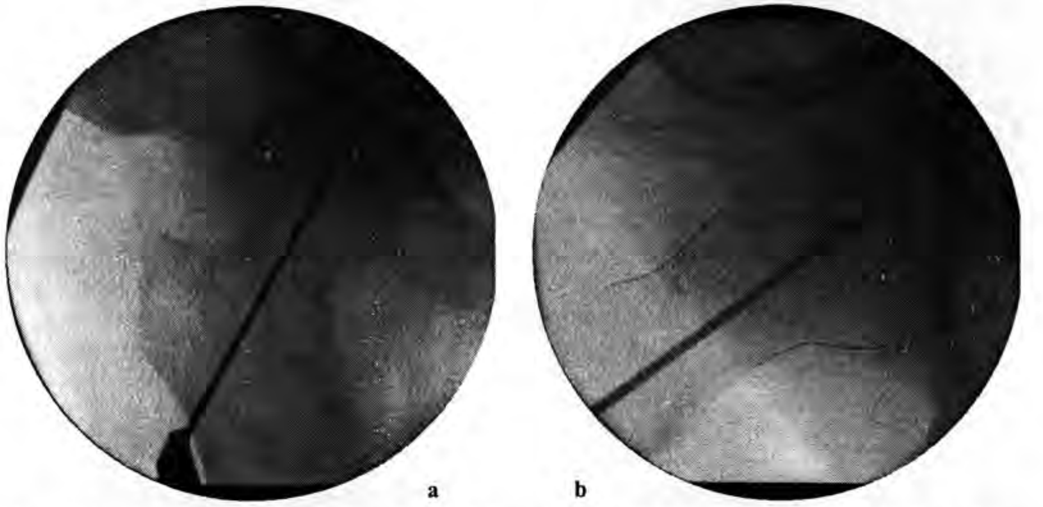

a b

Fig. 1. Imagini intraoperatorii în cursul inserţiei Hansson Twin Hook. a,b: broşa ghid, imagine de faţă şi profil

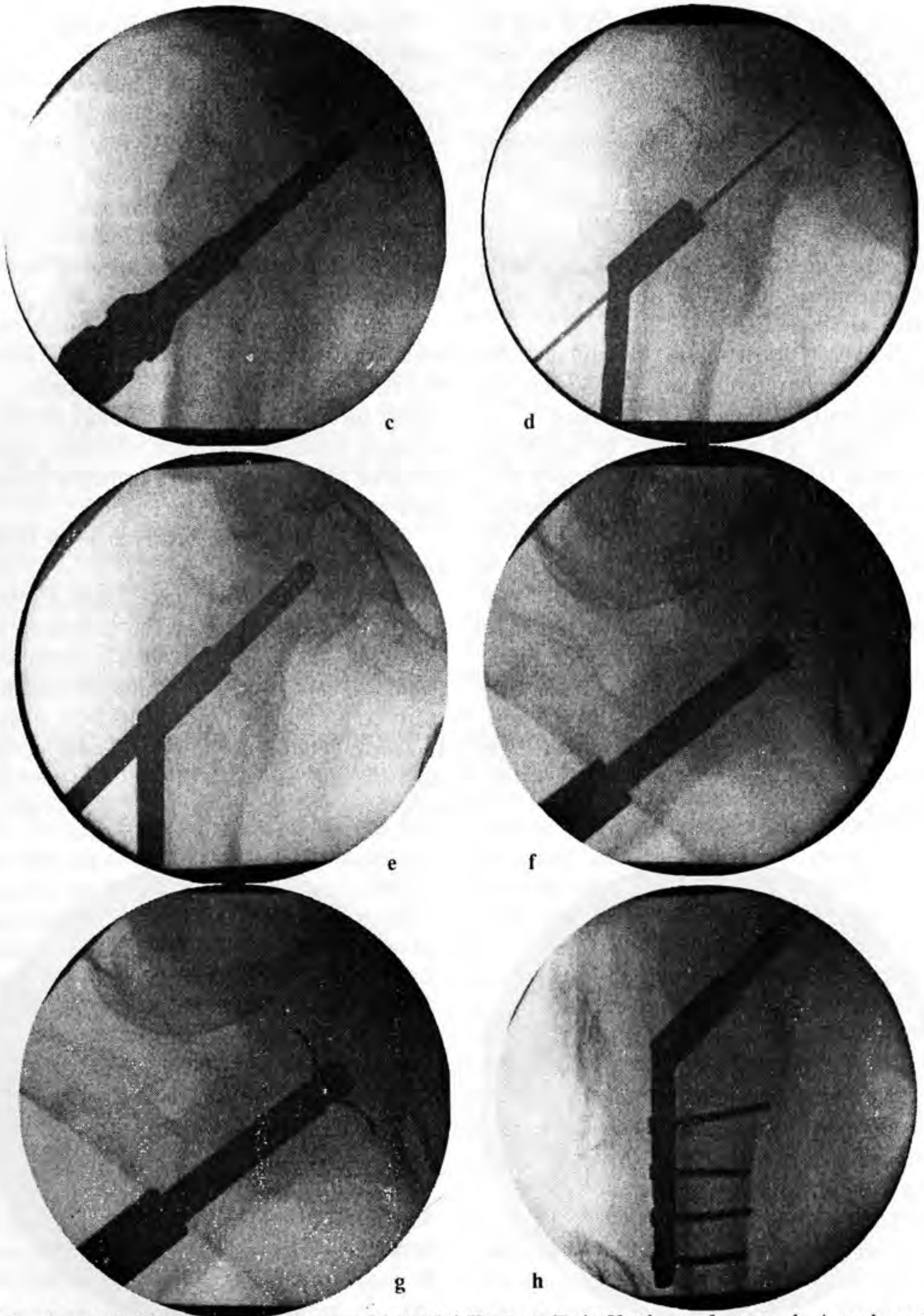


Fig. 1. Imagini intraoperatorii în cursul inserţiei Hansson Twin Hook. c : forarea, d : introducerea cozii, e,f : introducerea piesei cervico-cefalice, imagine de faţă şi profil, g : expandarea cârligelor, h : fixarea cozii

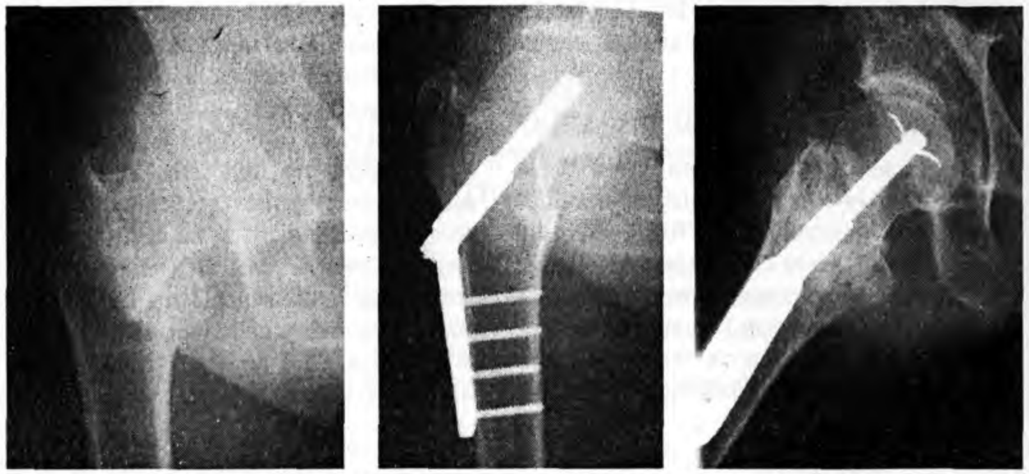


Fig. 2. Fixare cu Hansson Twin Hook : imagine iniţială şi postoperatorie faţă şi profil

deosebită grijă ca broşa ghid să fie poziţionată cât mai central în capul femural. Dacă nu se reuşeşte plasarea centrală a broşei, în special pe imaginea de profil, este indicat să renunţăm la acest tip de osteosinteză şi să folosim un sistem DHS clasic.

Conduită postoperatorie. În primele zile postoperator s-a efectuat de regulă profilaxia trombemboliei cu heparine cu moleculă mică. Profilaxia infecţiei a fost utilizată numai în situaţia în care pacientul prezenta risc de infecţie. La 2 zile postoperator mersul a fost autorizat cu sprijin integral în limita posibilităţilor pacientului.

REZULTATE

La toţi pacienţii s-a efectuat radiografie de control imediat postoperator şi la 3 luni postoperator. Mersul a fost reluat iniţial cu cadru de mers şi ulterior cu ajutorul unui baston. La 3 luni s-a făcut şi o evaluare clinică.

Pe radiografiile obţinute potoperator s-a urmărit corectitudinea plasării implantului în centrul capului. Pentru cuantificare s-a folosit indexul Baumgartner ce exprimă distanţa de la vârful implantului la polul cel mai proximal al capului (distanţa tip-apex) atât pe imaginea de faţă cât şi pe cea de profil. Distanţa medie a fost de 17 mm.

La 3 luni postoperator s-a urmărit pe radiografie formarea calusului şi menţinerea corectă a poziţiei implantului (fig. 2). În toate cazurile implantul a rămas în poziţia iniţială şi nu au fost înregistrate migraţii superioare sau penetrări articulare (cut-out). Rezultatele funcţionale au fost cotate după „Merle d'Aubigne" bune şi foarte bune în toate cazurile.

DISCUŢII

Tehnica osteosintezei cu Hansson Twin Hook în fracturile trohanteriene este recent propusă şi din acest motiv există foarte puţine studii în literatură pe această temă. O căutare în baza de date *MEDLINE* cu cuvintele cheie *twin hook, Hansson, trochanteric fractures* a relevat doar 2 articole în literatura de specialitate. Olsson (1) publică un studiu biomecanic ce analizează comparativ rezistenţa Hansson Twin Hook cu un sistem de compresiune clasic tip DHS. Rezultatele au arătat că cele două implante realizează o fixare similară din punct de vedere al rezistenţei dar impactarea la nivelul focarului de fractură este superioară în cazul utilizării sistemului Twin Hook. Într-un alt studiu, acelaşi autor (2) remarcă rezistenţa superioară la torsiune a Twin Hook şi prezintă un studiu clinic bazat pe un lot de 50 de cazuri operate prin această tehnică cu rezultate foarte bune.

CONCLUZII

Osteosinteza cu Hansson Twin Hook (HTH) prezintă o stabilitate biomecanică superioară sistemelor tip DHS. Abordul este mai redus, ceea ce duce la o mobilizare mai rapidă, sângerare mai mică şi avantaje estetice. HTH este stabil rotaţional ceea ce îl face implantul ideal în fracturile bazicervicale unde tendinţa la rotaţie a fracturii este crescută. HTH dislocă de la nivelul capului femural o cantitate de os spongios mai mică decît sistemele clasice tip DHS ceea ce favorizează stabilitatea. Introducerea cuiului cervico-capital se face atraumatic, fapt deosebit de important în prevenirea necrozei aseptice de cap femural. Tehnica de inserţie este facilă şi nu necesită o curbă largă de învăţare, mai ales pentru chirurgii familiarizaţi cu sistemele tip DHS. La pacienţii osteoporotici recomandăm prudenţă în utilizarea HTH deoarece, fiind mai puţin voluminos, creşte şansa penetrării articulare.

BIBLIOGRAFIE

1. Olsson O, Tanner KE, Ceder L, Ryd L. A biomechanical study on fixation stability with twin hook or lag screw in artificial cancellous bone. *Int Orthop* 2002 ; 26 (6) : 349-355.
2. Olsson O. Alternative techniques in trochanteric hip fracture surgery. Clinical and biomechanical studies on the Medoff sliding plate and the Twin Hook. *Acta Orthop Scand* Suppl 2000 ; 295 : 1-31.

NOUTĂŢI

APLICAŢIILE INGINERIEI TISULARE ÎN ENDODONŢIE

Tratamentul tradiţional al cariilor şi complicaţiilor lor pulpare şi periapicale determină costuri sociale imense, deoarece nu induce vindecarea şi regenerarea ţesutului lezat ci doar înlocuirea lui cu materiale lipsite de rezistenţă şi biocompatibilitate. Pe parcursul vieţii, astfel de tratamente necesită reintervenţii periodice costisitoare, efectuate cu pierdere din ce în ce mai mare de substanţă dentară, care în final pot determina pierderea prematură a dinţilor astfel trataţi. Iată de ce, aplicarea unor terapii de regenerare a complexului pulpo-dentinar ar putea constitui o alternativă mult mai conservatoare şi eficientă pe termen lung. Succesele înregistrate prin utilizarea celulelor stem pulpare ar putea oferi soluţia regenerării complexului pulpo-dentinar, eliminând necesitatea extirpării complete a pulpei. Ţesutul pulpar conţine celule stem/progenitoare care se pot diferenţia în odontoblaste ca răspuns la proteinele morfogenetice osoase (BMP). Autorii studiului indică două strategii posibile pentru a regenera dentina. Prima este o metodă in vivo, care aplică proteinele morfogenetice direct pe pulpa expusă sau amputată. A doua metodă este terapia ex vivo, care constă în izolarea celulelor stem/progenitoare din ţesutul pulpar, diferenţierea în odontoblaste cu recombinarea BMP sau genelor BMP şi în final transplantarea autogenă pentru regenerarea dentinei. Deşi metodologiile propuse în prezent de ingineria genetică în endodonţie sunt laborioase şi costisitoare, ele oferă perspectiva unor tratamente biologice şi conservatoare care refac complet morfo-funcţional dintele lezat (Nakashima M, Akamine A. The applicartion of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod* 20005 ; 31 (10) : 711-718).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

BIOSYNTHESIS AND PHYSIO-PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF ANGIOTENSIN PEPTIDES: 1. SYNTHETIC ENZYMES

I. Haulică[1,2], W. Bild[1], Oana Rădăşanu[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Physiology
2 Laboratory of Experimental and Applied Physiology of the Romanian Academy Iaşi

THE BIOSYNTHESIS AND PHYSIO-PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF ANGIOTENSIN PEPTIDES : 1. SYNTHETIC ENZYMES (Abstract) : The present work introduces a brief review of the actual knowledge concerning the enzymes involved in the biosynthesis of the active angiotensins, followed by a presentation of their main physio-pharmacological actions. The enzymatic pathways that generate active ang. II (1-8) are complemented with data concerning its transformation into angiotensin III (2-8), ang. IV (3-8), ang. V (1-5) and ang. 1-7. Besides the classic renin of renal origin, the tissue isorenins, represented by tonin and cathepsins D and G, inactive angiotensin-I-forming are also reviewed. Furthermore, chymase and the new angiotensin-converting enzyme 2 (ACE$_2$), which generates angiotensin 1-7, having opposite properties from the mother-substance (Ang. II) are discussed at length. The presentation of properties of angiotensin-generating enzymes is followed by the presentation of the action of angiotensinases (aminopetidases, carboxypeptidase and endopetidases), which are involved both in the generation of biologically active angiotensin peptides and in their inactivation. **Key words** : TONIN, CATHEPSINE, CHYMASE, ANGIOTENSIN, ACE

In the recent years, the renin-angiotensin system has been shown to be a far more complex system than initially thought. It has become clear that bioactive angiotensin peptides can be generated not only in systemic circulation but also as local hormones in several tissues and organs. Classically, RAS has been considered a hormonal circulating system whose final and bioactive product angiotensin II is achieved with participation of two critical enzymes represented by renin and angiotensin conversion enzyme (ACE).

The first enzyme secreted from juxtaglomerular cells of the kidney, splits the circulating angiotensinogen, which is a tetradecapeptide delivered by hepatic cells, in angiotensin I (10 aminoacids) inactive in view of transforming it in angiotensin II (8 aminoacids) active, by ACE released in the blood by pulmonary tissue. Through its vasoconstrictive actions and aldosterone secretion, angiotensin II plays an important role in the maintenance of blood pressure and hydroelectrolytic balance.

Shortly after the identification of classical enzyme cascade that produces active angiotensin II in the circulating blood, enough experimental proves have been accumulated in favor of the presence of renin-like activity within many tissues and organs (1). Thus was established the notion of extrarenal RAS and the concept of its circulating and tissue origin as a

unitary hormonal system (2). On the other hand, it has been established that the octapeptide angiotensin II is not the only active component of the RAS. New angiotensin derivatives were identified as metabolic products of angiotensin II with similar or different functional properties. Similar physio-pharmacological effects were shown for the heptapeptide angiotensin III (2-8), these actions being made through common receptors with angiotensin II of AT$_1$ or AT$_2$ type (3).

Different properties were also demonstrated for hexapeptide angiotensin IV (3-8) and heptapeptide (1-7) generated by tissue proteases and specific receptors (4). In the last decade has been specified that apart from its classical actions, angiotensin II exhibits other multifactorial properties induced per se or by some local effects of the angiotensin oligopeptides. Thus RAS has been proposed to serve as a hormonal system provided with endocrine, paracrine, autocrine and intracrine properties (5).

Our mini-review will present the main cognitive acquisitions concerning the enzymatic cascade of the circulating and local angiotensin biosynthesis and their hormonal pleiotropic actions.

ANGIOTENSIN FORMING ENZYMES

The first stage of angiotensin biosynthesis is represented by the circulating prorenin-renin which is derived from the kidney and individual cells of diverse tissues and organs (heart, brain, adrenal cortex, uterus and ovary, prostate, salivary glands, pancreas etc.). Although the majority of the blood renin is derived from kidney, local tissue secretion occurs in many other sites. In addition, there is a growing evidence to indicate the capacity of binding and uptake of circulatory prorenin and renin by specific cellular receptors in view of local angiotensin synthesis (5). Several reports indicated the presence of renin receptors and specific ARNm for angiotensinogen in the cardiac muscle and vascular smooth muscle cells, leading to the conclusion that locally resulted angiotensins could act either before internalization or after retention in the target cell that synthesized them (6). These observations raised the possibility that complete intracellular renin-angiotensin system can exist in some tissues as enzymes and hormones.

Beside the circulating renin of renal origin, which is an acid aspartate-protease, there are also at least two categories of the tissue renin-like enzymes (isorenins) (7). The first category is represented by tissue cathepsins (G, D, E) which are lysozome serine-proteases provided with local capacity of inducing angiotensin I biosynthesis from angiotensinogen as common precursor of bioactive angiotensins. While cathepsin G is present in human neurotrophils and activates circulating prorenin, the cathepsin D was found in the heart and vascular smooth muscle with stimulating properties on myocyte growth. In its turn, cathepsin E is involved in the biosynthesis of angiotensin I and endothelin

The second category of tissue renin-like enzymes is represented by tonin which is a cytosol serine-protease which produces the direct synthesis of angiotensin II from the tissue angiotensinogen (8).

Interesting cognitive acquisitions were obtained for enzymes that convert inactive angiotensin I in active angiotensin II. The classic angiotensin-converting enzyme (ACE$_1$) is a zinc metallopeptidase located predominantly at the luminal surface of pulmonary vascular endothelium which cleaves the histidyl-leucine dipeptide from inactive angiotensin I in active angiotensin II. Being a dipeptidylcarboxypeptidase, ACE$_1$ is rather nonspecific in the way it hydrolyses several different substrates including bradykinine and opioid peptides

Angiotensin II has been detected in plasma and tissues even when ACE is inhibited indicating a role for other enzymes in conversion of angiotensin I in angiotensin II. In the human heart, for instance, the major angiotensin II forming enzyme is chymase (9). This enzyme belongs to the family of myocardial cathepsins with angiotensin forming activity. Unlike the converting enzyme present mainly in the atria and endothelial cells, chymase has a predominating ventricular localization and does not have a bradykinin-inactivating function (10).

Recently a new homologous angiotensin conversion enzyme named ACE$_2$ has been discovered in heart, kidney, liver, intestine (11). This new converting enzyme induces the hydrolysis of the last aminoacid of angiotensin I producing angiotensin (1-9) as inhibitor of classical ACE and precursor for the vasodilating angiotensin (1-7). Through this double indirect pathway, angiotensin (1-9) could limit the formation and actions of angiotensin II, thus contributing to the autoregulation of the local circulation (12). In addition, the proteolytic activity of ACE$_2$ is 400 times higher using angiotensin II as substrate than using angiotensin I (13). ACE$_2$ is not inhibited by captopril, lisinopril or enalapril and appears significantly increased beside bradykinin in patients with essential hypertension treated with ACE inhibitors (14). Inducing vasodilation indirectly provided by Ang (1-7) and bradykinin ACE$_2$-Ang 1-7 system may act as a tissue-specific negative feed-back regulator of the activated RAS (15). In agreement with this point of view is the observation of the reduced ACE$_2$ levels in several rat models of hypertension (16).

The actions of both ACE$_1$ and its homologue ACE$_2$ seem to be more complex. Beside as key regulators of the RAS, these enzymes also hydrolyze some other peptide substrates (des-Arg-bradykinin, neurokinins, apelin, dynorphin A$_{1-13}$). The precise interplay between tissue ACE1, ACE2 and their substrates of by-products are actually still unclear. On the other hand, ACE inhibitors and bradykinin activate several kinases (caseinkinase-2, MAP-kinase, Jun(N)-terminal-kinase) that may regulate protein synthesis by interacting with the nucleus of the cell, as result of the recently described phenomenon of outside-in signaling (17). By this mechanism, the intracellular signaling could be an important physio-pharmacological mechanism of the ACE-inhibitors action.

ANGIOTENSINASES

These are peptidases that generate active or inactive angiotensin peptides, altering the ratio between their bioactive forms. From this category belong A, B and D aminopeptidases involved in the removal of the first aminoacids of angiotensin II for formation of angiotensin III and angiotensin IV.

While aminopeptidases A and B successively remove the first and the second aminoacid of angiotensin II producing angiotensin III (2-8) and angiotensin IV (3-8), endopeptidases use as substrate angiotensin I for neutral endopeptidase (neprilysin) or angiotensin II for prolyl-endopeptidase to form angiotensin (1-7). In their turn, the tissue carboxypeptidases and proteolytic enzymes (pepsin, trypsin, chymotrypsin, etc.) contribute to the inactivation of the active forms of angiotensins, transforming them in inactive fragments.

A schematic representation of the enzymatic pathways involved in the generation of bioactive angiotensin peptides is the following (fig. 1).

Previous reports have shown that the liver is involved not only in the biosynthesis of the circulating angiotensinogen, but as well in the genesis and actions of the

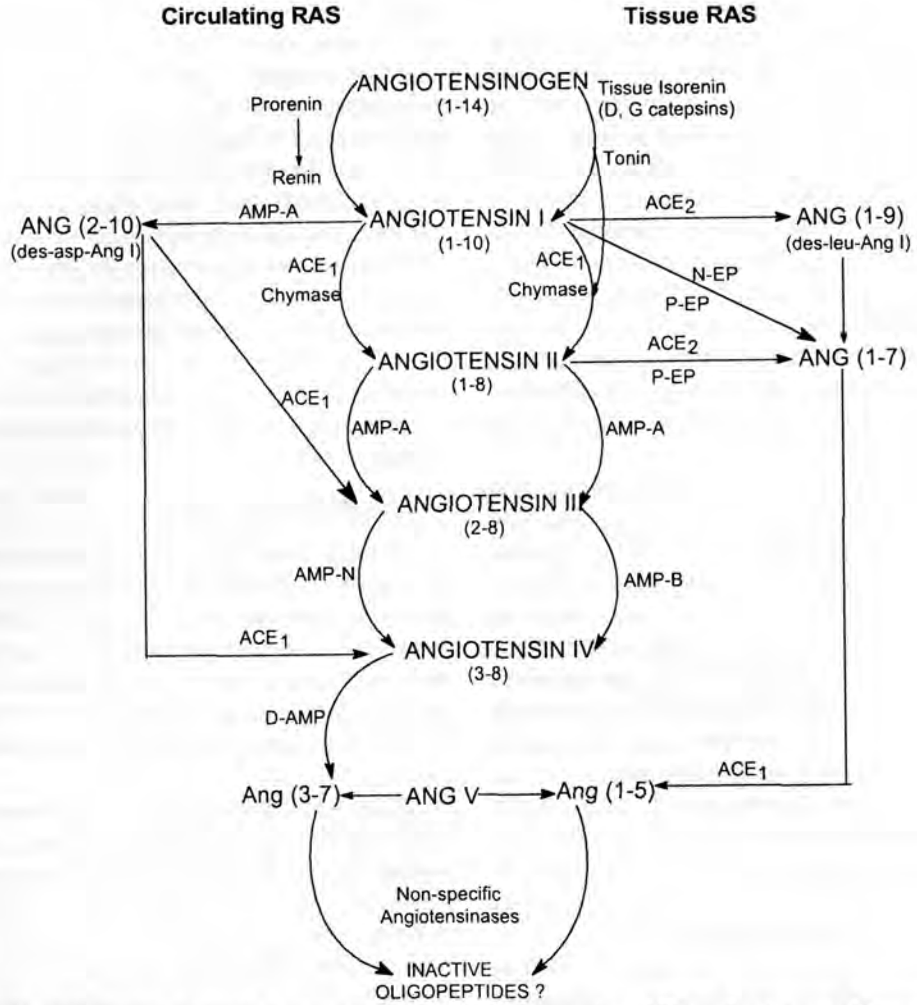


Fig. 1. Enzymatic pathways for bioactive angiotensins generation. ACE$_1$ - Angiotensin-Converting Enzyme - 1 (dipeptydilcarboxypeptidase); ACE$_2$ - Angiotensin-Converting Enzyme - 2 (carboxypeptidase); AMP-A - Aminopeptidase A; AMP-B - Aminopeptidase B; AMP-N - Aminopeptidase N; D-AMP - Dipeptydilaminopeptydase; N-EP - Neutral endopeptidase (neprilisin); P-EP - Prolylendopeptidase

various components of the local RAS. Some experimental data suggest that angiotensin II exerts its vasoconstrictive actions on the postsinusoidal venules participating in the pathogenesis of portal hypertension and liver cirrhosis through the AT1 receptors. On the other hand, AT1 receptors activate the Kupffer cells which release cytokines involved in the proliferation of stellate cells and in the fibrotic processes that take place in the liver.

In the endocrine pancreas, ang. II could induce a dose-dependent reduction of glucose-stimulated insulin release, mediated by AT1 receptors located on the surface of the islet ? cells (18). In the exocrine pancreas, AT1 and AT2 receptors have been identified in the acinar cells, pancreatic ducts and vasculature. An upregulation of the RAS components by pancreatitis might increase oxidative stress, leading to hypoxia and pancreatic injury. In pathological circumstances, angiotensin II contributes to pancreatic dysfunction through oxidative damage induced by NADPH-driven generation of reactive oxygen species via AT$_1$ receptors (19). Other enzymatic sources capable of generating reactive oxygen species are xanthine oxydase and nitric oxide synthase which is responsible for the production of NO by the pancreatic vessels under the influence of angiotensin receptors.

The locally synthesized Ang II is also involved in the stimulation of steroid hormone biosynthesis in both ovaries and testes. In the ovary, it may allow the development of a dominant follicle and estrogen synthesis, followed by an increase in the rate of progesterone-induced ovum maturation (20). Angiotensin II stimulates angiogenesis, contributing to the intense vascularization of the corpus luteum. In the normal pregnancy there is a progressive increase of ang. II and aldosterone secretion that predispose to sodium retention and hypervolemia.

Components of the renin-angiotensin system have also been found in the testes, vas deferens, epididimys and sperm (21). Ang II inhibits the function of both of Sertoli and Leydig cells by reducing basal and final spermatogenesis induced by FSH as well as testosterone production stimulated by LH. These data suggest that locally synthesized angiotensin II could negatively modulate the luteinizing hormone stimulation of Leydig cells. All compounds of RAS were identified in the human prostate where angiotensin II-stimulated noradrenalin release from the prostatic sympathetic nerve endings mediated by AT1 receptors intervene in benign prostatic hyperplasia (22). The presence of AT4 receptors in the prostate suggests the involvement of other angiotensin peptides besides ang II.

Numerous experimental researches have demonstrated the existence of RAS both in the corticoadrenal glandular territory and in the meduloadrenal tissue.

The adrenal cortex holds more than 70% from the locally-synthesized ang I and II in the glomerular area, which is also secreting aldosterone. While sodium-poor diet increases the amounts of adrenal renin, a sodium-rich intake decreases it, with the corresponding effects on the steroidogenesis and aldosterone secretion.

In their turn, the active binding sites for angiotensin II were identified in the external, glomerular area of the corticoadrenal gland. In agreement with these data, the antagonists of the AT1 receptors inhibit the aldosterone secretion induced by K+ and ACTH. Unlike ACTH, K$^+$ and PGE$_1$, which modulate in the activating direction the stimulating properties of both adrenal and circulating ang. II, dopamine and preadrenomedullin peptide (PAMP) act in an inhibiting direction.

At the medulloadrenal level, ang II has a function of both circulating hormonal system and of local hormone, inducing the stimulation of the catecholamins and modulator peptides secretion (NPY, adrenomedullin, enkephalins). As an adrenal modulating hormone, adrenomedullin has diuretic, natriuretic and vasodilating properties induced through blocking the aldosterone-releasing of ang II, accompanied by the inhibition of the catecholamine secretion by the medulloadrenal gland.

To the peripheral components of RAS contribute also the central neuroendocrine mechanisms, represented by the stimulation by angiotensin II of the hypothalamo-pituitary complex, that secretes ADH and ACTH on one side and of the peri-ependimary subfornical organ on the other side, which is involved in dipsogenesis and regulation of the water intake (23).

REFERENCES

1. Ganten D, Schelling P, Vecsei P, Ganten U. Related Articles, Links Iso-renin of extrarenal origin. "The tissue angiotensinogenase systems". *Am J Med* 1976; 60 (6): 760-772.
2. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37 (4): 1047-1052.
3. Wright JW, Harding JW. Important role for angiotensin III and IV in the brain renin-angiotensin system. *Brain Res Rev* 1997; 25 (1): 96-124.
4. Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept* 2000; 91(1-3): 45-62.
5. Re RN. On the biological actions of intracellular angiotensin. *Hypertension* 2000; 35 (6): 1189-1190.
6. Re RN. Intracellular renin and the nature of intracrine enzymes. *Hypertension* 2003; 42 (2): 117-122.
7. Genest J, Cantin M, Garcia R et al. Extrarenal angiotensin-forming enzymes. *Clin Exp Hypertens* A 1983; 5 (7-8): 1065-1080.
8. Dostal E, Baker KM. Evidence for a role of intracardiac RAS in normal and failing hearts. *Trends Cardiovasc Med* 1993; 3: 67-74.
9. Urata H, Ganten D. Cardiac angiotensin II formation: the angiotensin-I converting enzyme and human chymase. *Eur Heart* 1993; 14 Suppl I: 177-182.
10. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23 (4): 177-183.
11. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87 (5): E 1-9.
12. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997; 30 (3 Pt 2): 535-541.
13. Vickers C, Hales P, Kaushik V et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; 277 (17): 14838-14843.
14. Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14 (6): 799-805.
15. Pagliaro P, Penna C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19 (1): 77-87.
16. Yagil Y, Yagil C. Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. *Hypertension* 2003; 41 (4): 871-873.
17. Kohlstedt K, Brandes RP, Muller-Esterl W, Busse R, Fleming I. Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells. *Circ Res* 2004; 94 (1): 60-67.
18. Leung PS. The peptide hormone angiotensin II: its new functions in tissues and organs. *Curr Protein Pept Sci* 2004; 5 (4): 267-273.
19. Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells — implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37 (8): 1263-1273.
20. Broughton-Pipkin F. The renin system and reproduction in animals. In: Robertson FJ, Nicholls MJ editors. The renin-angiotensin system. vol. I. UNDE: Gower Publ, 1993, 491.
21. Leung PS, Sernia C. The renin-angiotensin system and male reproduction: new functions for old hormones. *J Mol Endocrinol* 2003; 30 (3): 263-270.
22. Fabiani ME, Sourial M, Thomas WG, Johnston CI, Johnston CI, Frauman AG. Angiotensin II enhances noradrenaline release from sympathetic nerves of the rat prostate via a novel angiotensin receptor: implications for the pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Endocrinol* 2001; 171 (1): 97-108.
23. Haulică I, Petrescu Gh, Slătineanu SM, Bild W, Mihăilă CN, Ioniţă T. New bioactive angiotensins - formation pathways and functional involvements. *Rom J Intern Med* 2004; 42 (1): 27-40.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ACTUALITĂŢI**

ASPECTE MUTAGENICE LA NIVELUL GENEI LIPOPROTEIN LIPAZEI

Elena Petrescu-Dănilă[1], Pia-Manuela Voicu[1], C.R. Ionescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biochimie
2 Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară

MUTAGENIC ASPECTS OF THE LIPOPROTEIN LIPASE GENE (Abstract): Lipoprotein lipase (LPL) is an enzyme involved in the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins (chylomicrons and VLDL), participating also in the remodeling of HDL particles. It is encoded by a gene located on chromosome 8 (8p22), containing 10 exons. Abnormalities in this gene lead to the development of LPL enzyme deficiency. About 100 mutations have been described in the LPL gene, the most frequent being Asp9Asn, Gly188Glu and Asn291Ser. Mutations in the homozygous form are associated with type I hyperlipoproteinemia (familial chylomicronemia). Mutations in the heterozygous state have a significant incidence in population (3-7%) and lead to a decrease in the LPL activity with up to 50%, which causes the modification of the plasma lipid profile, meaning an increase in triglycerides and a decrease in HDL cholesterol. Both modifications represent cardiovascular risk factors, so that the carriers of LPL gene mutations have an increased predisposition to develop coronary heart disease. Moreover, the association of heterozygous mutations in the LPL gene in individuals with genetic-type hyperlipoproteinemias may aggravate the perturbations of the lipid profile and, consequently, they can increase the cardiovascular risk in these patients. The accumulated data may be considered an argument for the importance of investigating LPL gene mutations in the population, in order to detect precociously the individuals with an increased atherogenic predisposition and to decide on the appropriate therapy. **Key words**: LIPOPROTEIN LIPASE, MUTATIONS, CARDIOVASCULAR RISK

Lipoprotein lipaza (LPL: EC 3.1.34) este o enzimă cu rol central în metabolismul lipoproteinelor plasmatice, care catalizează hidroliza trigliceridelor alimentare şi a celor endogene transportate în chilomicroni şi lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL), în prezenţa cofactorului său, apolipoproteina CII. Acizii graşi eliberaţi sunt captaţi în ţesuturi, unde pot fi utilizaţi imediat în scop energogen sau pot fi esterificaţi din nou în vederea stocării (1). Lipoliza promovată de către LPL este urmată de transferul materialului lipidic de suprafaţă în exces din componenţa chilomicronilor şi VLDL (fosfolipide, colesterol), către HDL, enzima având astfel rol în remodelarea particulelor HDL. În plus, LPL intensifică legarea LDL şi VLDL la matricea extracelulară şi captarea acestor lipoproteine de către receptori celulari specifici, prin mecanisme independente de lipoliză (2).

Lipoprotein lipaza este o glicoproteină sintetizată în celulele parenchimale din diverse ţesuturi, în special ţesutul adipos, muşchi şi glanda mamară în lactaţie. Ea acţionează, sub formă homodimerică, pe suprafaţa luminală a endoteliului vascular, unde este ancorată prin lanţuri de glicozaminoglicani. De asemenea, LPL este exprimată şi în alte ţesuturi, incluzând sistemul nervos, ficatul, cordul, unde ar putea avea funcţii specializate (3).

STRUCTURA GENEI LIPOPROTEIN LIPAZEI

Gena lipoprotein lipazei este situată pe cromosomul 8 (8p22), are o lungime de aproximativ 30 kb şi conţine 10 exoni, dintre care primii 9 au lungimi cuprinse intre 105 şi 276 pb, exonul 10 fiind neobişnuit de lung (1948 pb) (tab. I):

- primul exon conţine regiunea netranscrisă 5' urmată de o secvenţă care codifică peptidul semnal;
- exonul 2 codifică situsul pentru N-glicozilare;
- exonul 4 codifică domeniul ce conţine Ser^{132} aparţinând centrului catalitic şi aminoacizii care formează regiunea de legare a substratului lipidic;
- exonul 5 codifică secvenţa Gly^{154}-Gly^{231}, care are un înalt grad de omologie la membrii familiei lipazelor, sugerând implicarea sa în cataliză;
- exonii 6 şi 9 codifică secvenţe bogate în aminoacizi bazici, responsabili de legarea LPL la heparan sulfatul de pe suprafaţa endoteliului capilar (4).

ADN complementar (ADNc) pentru LPL umană a fost clonat şi secvenţat. Lungimea sa totală este de 3155 pb, din care secvenţa codificantă conţine 1425 pb. Pe lângă aceasta, ADNc mai conţine 2 secvenţe netranscrise, una 5' de 174 pb şi una 3' de 1556 pb. În celulele producătoare de LPL au fost decelate 2 specii distincte de ARN mesager, care ar putea rezulta ca urmare a existenţei unor situsuri alternative de poliadenilare, splicing sau iniţiere a transcripţiei (5).

TABELUL I

Poziţiile şi mărimile exonilor din gena LPL umană

Exon	Poziţia în ADNc şi mărimea (pb)	Codoni întrerupţi
1	1-276 (276)	C↓AA
2	277-437 (161)	ACG↓GTA
3	438-617 (180)	GAG↓GAG
4	618-728 (111)	ACT↓GGC
5	729-963 (235)	G↓AT
6	964-1206 (243)	G↓TC
7	1207-1327 (121)	CT↓G
8	1328-1510 (183)	AA↓G
9	1511-1615 (105)	TG↓A
10	1616-3563 (1948)	

STRUCTURA ENZIMEI LPL

Gena LPL codifică o proteină cu 478 aminoacizi şi o greutate moleculară de 55 kDa, care conţine 6 domenii funcţionale:

- un peptid semnal cu 27 aminoacizi, cu rol în secreţia enzimei;
- un situs pentru interacţiunea cu substratul;
- un situs pentru interacţiunea cu cofactorul său, apolipoproteina CII;
- un centru catalitic format din triada Ser^{132}, Asp^{156}, His^{241};
- un situs pentru legarea la heparan sulfat;
- un situs pentru interacţiunea cu o altă subunitate în vederea formării homodimerului activ (4).

Secvenţa aminoacidică a LPL are un grad substanţial de omologie (83%) la majoritatea speciilor care au fost studiate (om, bovine, şobolani, şoareci). De asemenea, există o omologie structurală şi funcţională considerabilă între LPL, lipaza hepatică şi lipaza pancreatică, indicând faptul că cele 3 enzime aparţin unei familii de lipaze, ale căror gene au evoluat dintr-o genă ancestrală comună. Studiile de mutageneză ţintită efectuate cu cele 3 enzime din familia lipazelor au relevat faptul că serina din situsul lor activ face parte dintr-o secvenţă pentapeptidică GXSXG. Este interesant de semnalat faptul că această secvenţă este comună nu numai celor 3 lipaze, ci şi centrului activ al serin proteazelor (6).

Reglarea sintezei enzimei se realizează atât la nivel transcripţional, cât şi posttranscripţional, în principal prin glicozilare post-translaţională, în timp ce expresia la nivelul suprafeţei luminale a celulelor endoteliale vasculare este accentuată de către insulină, hormonii tiroidieni şi glucocorticoizi (7).

ANOMALII LA NIVELUL GENEI LPL ŞI CONSECINŢELE LOR

Au fost descrise în jur de 100 de mutaţii în gena LPL, dintre care 61 sunt mutaţii cu sens greşit (*missense mutations*), majoritatea localizate în exonii 5 şi 6, 12 sunt mutaţii nonsens, iar 10 sunt mutaţii cu schimbarea cadrului de citire (*frameshift mutations*).

Cele mai comune mutaţii în gena LPL sunt menţionate în tabelul II. Frecvenţa acestora diferă semnificativ între populaţii:

- mutaţia *Ser447stop* are o incidenţă de până la 20% în populaţia generală şi este singura variantă asociată cu creşterea activităţii LPL ;
- dintre mutaţiile care duc la scăderea activităţii LPL, *Asn291Ser* este cea mai comună: în populaţia de origine caucaziană există 2-5% heterozigoţi;
- mai puţin comune sunt mutaţiile *Asp9Asn* (1,5%) şi *Gly188Glu* (0,6%);
- populaţia de origine franceză din Canada are o rată deosebit de crescută a purtătorilor de mutaţii în gena LPL (până la 17%), printre ele incluzându-se *Gly188 Glu*;
- mutaţia *Ala221del* predomină în populaţia japoneză;
- la negrii din Africa de Sud, mutaţia cea mai frecventă este *-93T→G* de la nivelul promotorului (76%) (3).

Consecinţele mutaţiilor în gena LPL diferă în funcţie de natura lor homozigotă sau heterozigotă.

TABELUL II

Cele mai frecvente mutaţii în gena LPL

Mutaţia	Localizarea
-93T→G	Promotor
Asp9Asn	Exon 2, GAC→AAC
Gly188Glu	Exon 5, GGG→GAG
Ala221del	Exon 5, 916gCT→CT
Asn291Ser	Exon 6, AAT→AGT
Ser447stop	Exon 9, TCA→TGA

a) Mutaţiile în stare homozigotă duc la apariţia deficitului familial al lipoprotein lipazei (hiperlipoproteinemia tip I sau chilomicronemia familială). Boala se transmite autosomal recesiv şi are o frecvenţă de 1/ 1.000.000. Sindromul clinic se caracterizează prin hipertrigliceridemie severă, dureri abdominale, pancreatită, xantomatoză eruptivă şi hepato-splenomegalie. Diagnosticul se stabileşte pe baza absenţei activităţii enzimei, măsurată în ţesutul adipos sau în plasma postheparinizată, în prezenţa unei surse exogene de apo CII (8).

b) Mutaţiile în stare heterozigotă au o frecvenţă mult mai mare, variind între 3-7% în populaţia generală. Ele determină scăderea activităţii LPL cu până la 50%, care ar putea fi explicată prin următoarele mecanisme:

- afectarea directă a situsului activ prin substituţia unuia din aminoacizii triadei catalitice;
- afectarea indirectă a funcţiei triadei catalitice, prin modificarea geometriei sale;
- perturbarea procesului de legare a substratului;
- afectarea legării heparan sulfatului;
- perturbarea activării enzimei de către apolipoproteina CII;
- perturbarea asocierii subunităţilor în vederea formării homodimerului (9).

Scăderea activităţii LPL la heterozigoţi determină modificarea profilului lipidic plasmatic în sensul creşterii nivelului trigliceridelor (cu până la 75%) şi scăderii nivelului HDL colesterolului (cu până la 30%). Întrucât ambele perturbări lipidice sunt considerate factori de risc cardiovascular, indivizii respectivi au o predispoziţie crescută pentru dezvoltarea cardiopatiei ischemice. Această creştere a riscului aterogen în cazul deficitului LPL ar putea fi explicată prin următoarele mecanisme:

- Încetinirea catabolismului chilomicronilor şi VLDL duce la o persistenţă mai îndelungată, în plasmă, a particulelor remanente bogate în trigliceride, care vor fi captate selectiv şi reţinute în intima peretelui arterial, ducând la dezvoltarea plăcii ateromatoase ;

- Metabolismul scăzut al trigliceridelor ar putea reduce transferul componentelor de suprafaţă în exces (fosfolipide, colesterol, apolipoproteine) din componenţa chilomicronilor şi VLDL spre particulele HDL, ducând la scăderea numărului acestora şi, în consecinţă, la afectarea negativă a transportului revers al colesterolului ;
- Nivelul crescut al trigliceridelor plasmatice se asociază cu o subclasă de particule LDL mici, dense, care prin ele însele pot promova aterogeneza ;
- LPL este implicată în retenţia LDL şi VLDL în intima arterială, prin creşterea aderenţei lor la matricea extracelulară ; în plus, secreţia locală a LPL de către macrofage poate creşte captarea lipoproteinelor aterogenice, favorizând formarea celulelor spumoase (10).

Pe de altă parte, mutaţiile în stare heterozigotă în gena LPL pot accentua perturbările profilului lipidic şi, deci, pot creşte riscul cardiovascular la indivizii cu hiperlipoproteinemii cu caracter genetic.

Astfel, la pacienţii cu *hipercolesterolemie familială*, mutaţiile în gena care codifică receptorul LDL duc la o creştere a concentraţiilor plasmatice ale colesterolului total şi LDL colesterolului. Asocierea de mutaţii în gena LPL antrenează o scădere a HDL colesterolului şi o creştere a trigliceridelor, perturbări care se corelează pozitiv cu o frecvenţă crescută a infarctului miocardic la aceşti indivizi (11).

Hiperlipoproteinemia de tip III este o afecţiune autosomal recesivă datorată unei izoforme a apolipoproteinei E (apoE2) deficientă în medierea clearance-ului lipoproteinelor remanente bogate în trigliceride de către receptorii hepatici. Numai 2-5% din homozigoţii apoE2/E2 dezvoltă maladia, ceea ce sugerează necesitatea existenţei unor factori genetici secundari pentru manifestarea acestei afecţiuni. Un asemenea factor îl reprezintă mutaţiile în gena LPL, care agravează hipertrigliceridemia datorită deficitului activităţii LPL (12).

Hiperlipidemia familială combinată se caracterizează prin producerea crescută de lipoproteine bogate în trigliceride şi este o afecţiune cu etiologie eterogenă, defectul genetic presupunându-se a fi localizat la nivelul genei apoB, grupului apoAI-CIII-AIV, genei receptorului LDL. La o treime din cazuri s-a constatat o scădere a activităţii LPL, ceea ce sugerează că heterozigotismul pentru mutaţii în gena LPL ar putea fi unul din factorii care influenţează fenotipul lipidic al hiperlipidemiei familiale combinate, în sensul unei creşteri mai pronunţate a trigliceridelor din componenţa VLDL (13).

CONCLUZII

Rolul lipoprotein lipazei în modularea nivelului lipidelor şi lipoproteinelor plasmatice este unanim recunoscut. Deficitul activităţii catalitice a LPL, care poate fi cauzat de anomalii la nivelul genei codificatoare, se soldează cu modificări aterogenice ale profilului lipidic seric. Literatura de specialitate confirmă că mutaţiile în gena LPL sunt cele mai frecvente modificări la nivelul ADN-ului cauzatoare de perturbări ale concentraţiei trigliceridelor plasmatice şi HDL colesterolului. Întrucât heterozigotismul pentru aceste mutaţii este destul de comun, impactul lor ar putea fi semnificativ, constând în creşterea riscului cardiovascular în populaţia generală. În plus, perturbările tabloului lipidic plasmatic la indivizii cu hiperlipoproteinemii cu caracter genetic pot fi agravate în cazul asocierii de mutaţii în gena LPL. Aceste date încurajează estimarea, în continuare, a rolului lipoprotein lipazei în fiziopatologia bolilor cardiovasculare şi a beneficiilor potenţiale

ale investigării mutaţiilor la nivelul genei LPL în populaţia generală. Astfel, depistarea precoce a heterozigotismului pentru asemenea mutaţii poate permite instituirea, în timp util, a terapiei adecvate în vederea reducerii riscului cardiovascular.

BIBLIOGRAFIE

1. Emi M, Wilson D, Iveriusj P-H et al. Missense mutation (Gly188Glu) of human lipoprotein lipase imparting functional deficiency. *J Biol Chem* 1990 ; 265 (10) : 5910-5916.
2. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagné SE, Hayden M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996 ; 335 (12) : 848-854.
3. Merkel M, Eckel RH, Goldberg I. Lipoprotein lipase : genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 1997-2006.
4. Deeb SS, Peng R. Structure of the human lipoprotein lipase gene. *Biochem* 1989 ; 28 (10), 4131-4135.
5. Wion KL, Kirchgessner TG, Lusis AJ, Schotz MC, Lawn RM. Human lipoprotein lipase complementary DNA sequence. *Science* 1987 ; 235 : 1638–1641.
6. Wong H, Schotz MC. The lipase gene family. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 993-999.
7. Bruin T, Tuzgol S, Mulder WJ et al. A compound heterozygote for lipoprotein lipase deficiency, Val69Leu and Gly188Glu : correlation between in vitro LPL activity and clinical expression. *J Lipid Res* 1994 ; 35 : 438-445.
8. Reina M, Brunzell JD, Deeb SS. Molecular basis of familial chylomicronemia : mutations in the lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II genes. *J Lipid Res* 1992 ; 33 : 1823-1832.
9. Hata A, Ridinger DN, Sutherland SD et al. Missense mutations in exon 5 of the human lipoprotein lipase gene. *J Biol Chem* 1992 ; 267 (28) : 20132-20139.
10. Wittrup HH, Tybjćrg-Hansen A, Abildgaard S, Steffensen R, Schnohr P, Nordestgaard BG. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. *J Clin Invest* 1997 ; 99 (7) : 1606-1613.
11. Wittekoek M, Pimstone SN, Reymer PW et al. A common mutation in the lipoprotein lipase gene (N291S) alters the lipoprotein phenotype and risk for cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998 ; 97 : 729-735.
12. Fisher RM, Mailly F, Peacock RE et al. Interaction of the lipoprotein lipase Asn291Ser mutation with body mass index determines elevated plasma triacylglycerol concentrations : a study in hyperlipidemic subjects, myocardial infarction survivors, and healthy adults. *J Lipid Res* 1995 ; 36 : 2104-2112.
13. Hoffer M, Bredie SJ, Boomsa D et al. The lipoprotein lipase Asn291Ser mutation is associated with elevated lipid levels in families with familial combined hyperlipidemia. *Atheroscleorsis* 1996 ; 119 : 159-167.

NOUTĂŢI

PROTEINA C-REACTIVĂ MARKER AL SEPSISULUI

Febra, leucocitoza şi tahicardia sunt manifestări frecvent asociate cu sepsisul, dar sunt nespecifice, putând fi influenţate şi de factori noninfecţioşi. De aceea, ca markeri mai sensibili şi mai specifici ai sepsisului au fost propuşi proteina C reactivă (CRP) şi procalcitonina (PCT). Cu toate că şi aceşti 2 parametrii pot fi influenţaţi de etiologii noninfecţioase ale sindromului inflamator sistemic, măsurarea zilnică a concentraţiei lor plasmatice s-a dovedit a fi mai sensibilă în predicţia sepsisului faţă febră şi leucocitoză (Povoa P, Coelho L, Almeida E et al. C-reactive protein as marker of infection in critically ill pacients. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; 11 : 101-108).

Carmen Pînzaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

AN IMAGE PRE-PROCESSING AUTOMATIC SYSTEM FOR BONE SCAN METASTASIS EVALUATION

Cipriana Ştefănescu[1], V. Rusu[1], Mihaela Costin[2], M. Zbancioc[2]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Biophysics and Nuclear Medicine Department
2 Institute for Theoretical Informatics of the Romanian Academy Iaşi

AN IMAGE PRE-PROCESSING AUTOMATIC SYSTEM FOR BONE SCAN METASTASIS EVALUATION (Abstract): Scintigraphic images provide morphologic and functional information referring to pointed human body tissues and organs. Depending on the ability and experience of the nuclear medicine physician and the degree of scintigram complexity, the diagnosis process becomes very difficult sometimes. Image processing might decrease subjectivity and help physicians in decision making in complex cases as bone metastasis diagnosis based on scintigraphic explorations. The aim of this paper is to describe the compulsory steps of a pre-processing method in order to build a database for an automatic final appreciation of pathologic bone scan areas as a percentage of the total bone scintigraphic surface. This may include the scintigraphic result in some metastasis probability category with more accuracy than a simple, subjective appreciation of the scintigram, especially in doubtful cases. This paper points to the steps of the processing method of the database used in the rule-based nuclear medicine aide-decision expert system (NMADES). The objective evaluation of the pathological sites requires image preprocessing operations in a number of steps: histogram transforms, correlated superposition of direct and reversed incidences to reinforce the uptake sites, smoothing by pseudo-cepstrum methods, symmetry axes extraction by robust linear regression and symmetric areas search with fuzzy methods. Some for and against's are underlined in the last section, devoted to conclusions and future work. **Key words**: BONE SCAN, IMAGE PROCESSING, CANCER, METASTASIS, SCINTIMETRY

Bone metastasis detection by scintigraphy is usually presented in terms of likelihood related to the number of patological uptake sites of the radiotracer (1,2). If, both in the evident hiperfixation or hipofixation cases, the sites diagnosis is a simple task for the physician, when the pathological uptake degree raise slightly relative to the normal, or when there is only an uptake heterogeneity of the radiotracer in an area where normally the uptake has to be homogenous, the diagnosis establishment may become a problem depending both on the expert eye sensibility and on the practical experience of the physician. Acquiring these very refined particularities in diagnosis implies a tremendous responsibility and the physician has to decide in a vital paradigm: if the uncertain areas are incipient metastasis lesions, the correct classification would permit the institution of a very early radio and/or chemo-therapy treatment, with evident positive effects on the metastasis disease prognosis. Ignoring them would cause loosing of a very important time in the therapy (3). The situation becomes dangerously doubtful when such radiotracer uptake areas are relatively numerous, without existing patent pathological uptake sites; the physician is unfortunately facing the dilemma: has the patient a scintigraphic diagnosis of bone metastasis or not? An automatic evaluation of the doubtful pathologic areas could be a solution in such a case, by reporting them to correspondent, normal range, uptake regions (4,5). Thus, more or less uptake levels reported to these normal regions will be automatically and very accurately detected. The final step must be a quantitative evaluation of all those areas as a percent of the total bone scintigraphic surface. These might be very precious data indeed, for an IF-THEN fuzzy logic rule-based aide-decision system, worthy helping the physician in order to make objective diagnosis.

A detection program might be useful in medical diagnosis, of course, in tight collaboration with the nuclear medicine physician, who has the task to establish and verify the normal uptake intervals, gaining experience on a significant statistical number of bone scintigraphies. Decision-making in medical diagnosis is a complex process, involving not only anatomical knowledge but a statistical processing and weighting as well.

IMAGE PRE-PROCESSING

The data base on which we developed the application dedicated to the detection of the metastased regions of the bones using scintigrames (whole body scans) is constituted by True Color images and 256 gray level images. They are taken from patients (both male and female) of different ages (between 20 and 70 years). Some of them were suffering of acute bone pain associated to a primary cancer.

For blurred images, due to the non-uniform noise (expression of radiotracer circulation in the blood vessels) superposed on the specific image, a number of pre-processing filtering operations are necessary (6,7). Median filtering applied twice and wavelet filtering of the noisy image were among the best results obtained. However, the Wavelet filter gives a very clear image, while the median one conducts to more smoothed images, not appropriated for scintigraphy evaluations.

Making the histogram H of the filtered image, we may observe that the gray pixels in the resulting image take values in a narrow interval $\lfloor G_{low}, G_{high} \rfloor$, fact that conducts to the realization of a normalized histogram image $\widetilde{H}$ in order to extend the value domain between (0 - 255). We don't apply an amplitude normalization. For an image that has a range of (110-240) - that we present as an example in our paper - we did not find pixel-values outside this domain and we obviously need a histogram re-adjustment. These transforms are applied on the original image, obtaining the normalized image, $\widetilde{I}$.

From the histogram, we also observe the major distribution of the light gray levels (round the white level) is as a normal likelihood distribution (8). For this reason, we chose, as a transform interval of the pixels to white level (255), the domain $(\mu-2\sigma, \mu+2\sigma)$ that include 85 % of the values situated under the Gaussian distribution.

In fig. 1. σ is the dispersion and μ is the medium (central) value of the likelihood distribution. The medium value μ may be computed determining the maximum value from the histogram, or more accurately by cutting the histogram to 50% maximum amplitude, and then computing the center of the range such obtained.

The intensity of the pixel brightness depends on the real radiotracer uptake degree (the useful data for the diagnosis corresponding to the osteoblastic activity

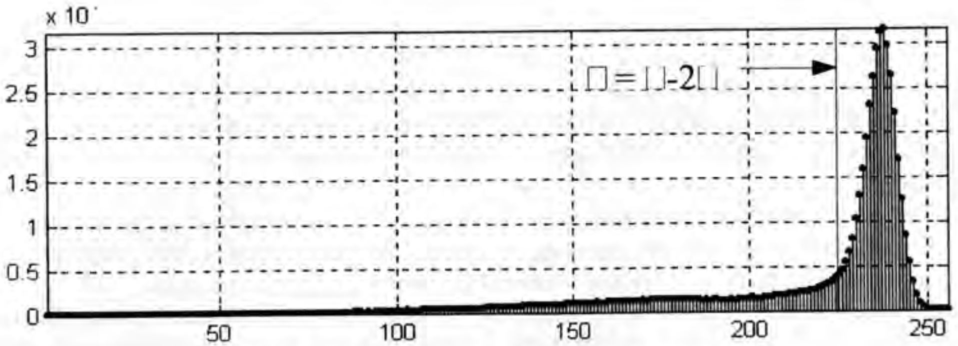


Fig. 1. Transformed whole body scan histogram

of the lesion) and deforming the histogram, the proportion between the high uptake areas, and the low uptake areas, would be affected. Hence, a histogram equalization operation is not recommended.

Another step is the image truncation on the high dimension, in order to eliminate the areas not containing information from the upper and lower image sides. The extreme lines of the image have to be situated on the scalp and on the last phalanges of the feet. This operation is motivated by the superposition of the anterior and posterior images, after the corresponding reversal, to reinforce the bones images related to the radiotracer uptake on both incidences acquisitions.

SUPERPOSITION BY CORRELATION MATRICES

For each patient, the whole body bone scintigraphy is made with two incidences (fig. 2a). In the anterior incidence, the gamma camera detection head is situated over the patient staying in dorsal decubitus on the scintibed - I_{ant}, and respectively, in the posterior incidence - I_{post}, the image is acquired by the detection head situated posterior under the scintibed (and obviously for the patient).

In order to make a very accurate superposition of the direct image with the reversed posterior one, if the dimensions are slightly different, then they are brought by 0 - padding to the dimensions of the direct (anterior) image (the same height *H* and width *W*). The double detection of the two incidences is simultaneous hence, we might see them as being symmetrical on the *Ox* axis.

Due to various factors, as the variable distance from the body to the gamma camera heads, the different sanguine irrigation pattern, the specific circulation of the radiotracer etc., there exists in these images areas of a poor uptake (e.g. segments of femur, or even regions of the vertebral colon). The superposition of the two images (the direct anterior incidence and the reversed posterior one) gives a good reinforcement and an equalization of the working-object image. We have to study the existence (or non existence) of the uptake areas and their symmetric correspondence on the other side of the image. By this method, the process of symmetry axes extraction is made less difficult.

The superposition of the two images is realized in the sense of applying the minimum function on the two images for choosing the darken pixels, i.e. closer to zero.

PSEUDO-CEPSTRUM SMOOTHING METHOD

In order to constitute the base for the symmetry axis detection, we calculate the local maximums. To do this and to constitute the base for the symmetry axis detection, the image will be scanned line by line, realizing a smoothing operation for each "slice", for each sample.

We propose to use a so-called pseudo-cepstrum method. Instead the classical real cepstrum formula, it only uses the IFT (Inverse Fourier Transform) on the derivative of the logarithm autocorrelation estimation function.

$$SAA = FFT^{-1}\left\{\log\left|FFT(x)\right|^{2}\right\}$$

or

$$dcorr_{SS}(k) = corr_{SS}(k) -$$
$$corr_{SS}(k+1),\ \mathrm{k} \leq W \quad ;$$

$$m = \min_{k=1}^{W}(dcorr_{SS}(k))$$

$$SAA = FFT^{-1}\left\{\log\left(dcorr_{SS} - m + 0.001\right)\right\}$$

where the vector *S*, given as a parameter of the autocorrelation function represents a line from the *I* image. The best results were obtained when *S* vector was formed by the negation of the normalized line extracted from the processed image. In the SAA vector, all the values which were not situated on the extremities proximity where forced to 0 (over a *L* threshold) for smoothing, by applying a rectangular window given in formula (9) and the signal $\bar{S}$ was reconstructed from the remaining values.

From this spectral vector, we kept only the values from the first half because $\bar{S}(i) = \bar{S}(W-i),\ i = \overline{1,W}$. The value often used for the *L* threshold was equal to 12.

In order to eliminate the "pseudo" local maxima, introduced by this smoothing method in the background area, it may be realized a function that keep (from the obtained vector) only those pixels values that have the additional neighbors value over a certain threshold in the I image (see fig. 3,4,5). Input vectors for the robust regression function will be constituted of the extracted local maxima.

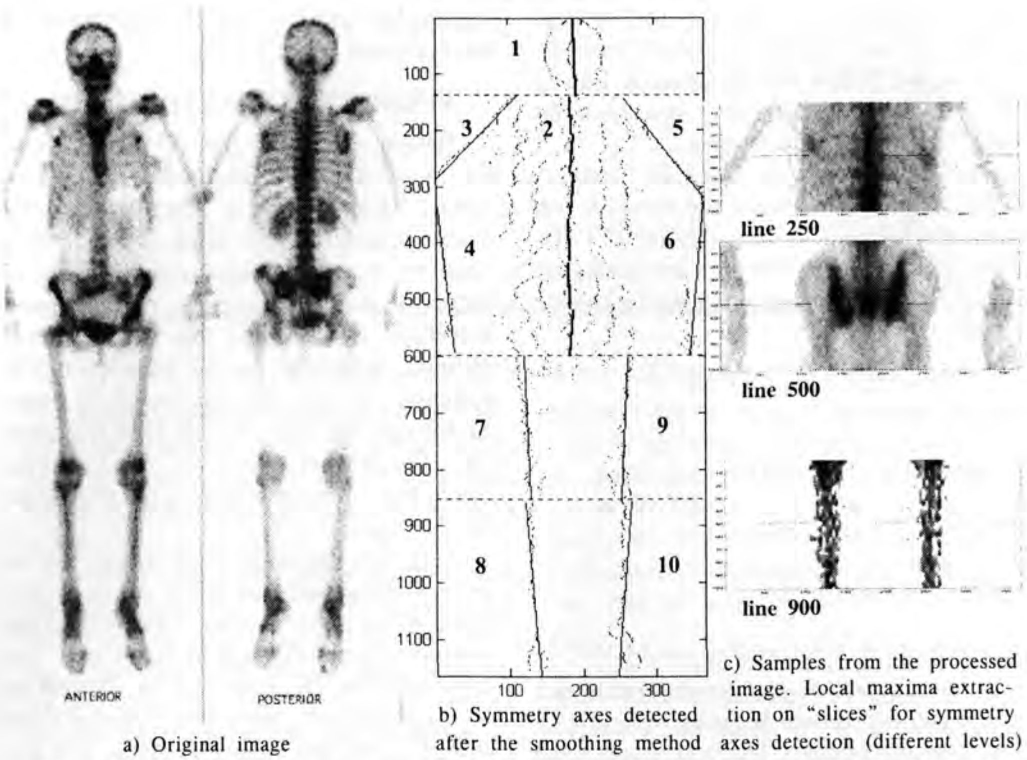
SYMMETRY AXES EXTRACTION

Before extracting the symmetry axes, the image has to be segmented in interest zones. This process is actually manually done, respecting the physician's indications, by rectangular areas establishment in order to detect symmetries. An automatic detection is desirable but it is rather difficult, depending on the anthropological structure and specific evolution of the body. As we may see (fig. 2b), we have ten areas (one for the head, one for the vertebral colon, four areas for the arms and four areas for the legs).

Very rare the human body has an almost perfect shape, and due to the frequent vertebral colon deformations, more connected symmetry segments will be extracted. The corresponding *Oy* zone will be divided in *N* equal segments, each being proportional with the searched symmetry axes. The pathologic non - symmetric cases make this process very difficult. In symmetric fixation cases, there exists the possibility that the diagnosis is not a malignity, but rheumatic arthritis, and only the expert, by his experience, might give an exact estimation or may demand for more, elucidating, medical analysis.

Some observation must be taken into account: on a whole body scintigram exist some particularities referring to normal uptake regions. These are regions that are near the detector, like, in anterior incidence, the sternum, in posterior incidence, the sacroiliac joints; also must be noted that the joints, all over the skeleton have a symmetrical hyper-uptake degree (3,10). Also, the *normal* uptake range differs in relation with the bone type.

Depending on the area where the local maxima points (*x*, *y*) where found, two vectors *X* and *Y* with the maxima positions will



a) Original image

b) Symmetry axes detected after the smoothing method

c) Samples from the processed image. Local maxima extraction on "slices" for symmetry axes detection (different levels)

Fig. 2. Original image (a), symmetry axes extraction (b) and three regions choosed for further image processing (c)

be constructed (lines, and respectively the colons from image I), that will be applied to the input of a line approximation function.

Because the linear regression using least squares method furnish a root mean square error greater than the robust fitting method, we preferred to use the second one for the vertebral colon region. Big differences between the errors given by the two methods are encountered when we have very despaired values from the estimated line, inside the vectors. The robust fitting method is weighting the distances to different points, (far points having little weights approached to zero), discrimination which is not done in the least squares regression method.

The "outsiders" points of the data set are found and receive smaller weights. The algorithm uses iteratively reweighted least squares with the M-Huber estimator (11) for the weighting function. The residuals are scaled by a tuning constant and by an estimate of the error standard deviation before the weight function is called.

FUZZY SEARCH FOR SYMMETRIC AREAS

Due to the fact that the symmetry axes might be determined with a certain error, the symmetry zones will be searched by a fuzzy process. After processing the image segmentation using an adjustable threshold, we will look for the selection of the interest areas where the radiotracer was uptake in an important degree. A threshold value will be fixed for each zone in a domain given by the gray levels corresponding to the bones and the maximum from the area with the

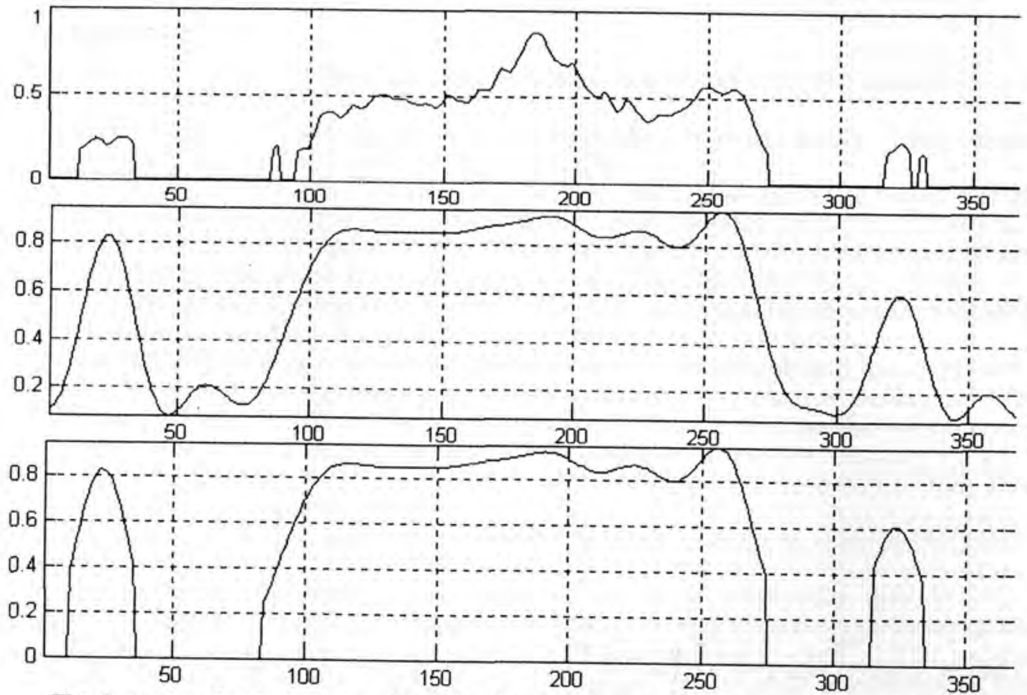


Fig. 3. a) plot of vector values - line 250 - thorax ; b) smooth vector plot ; c) result after elimination of the local maxima

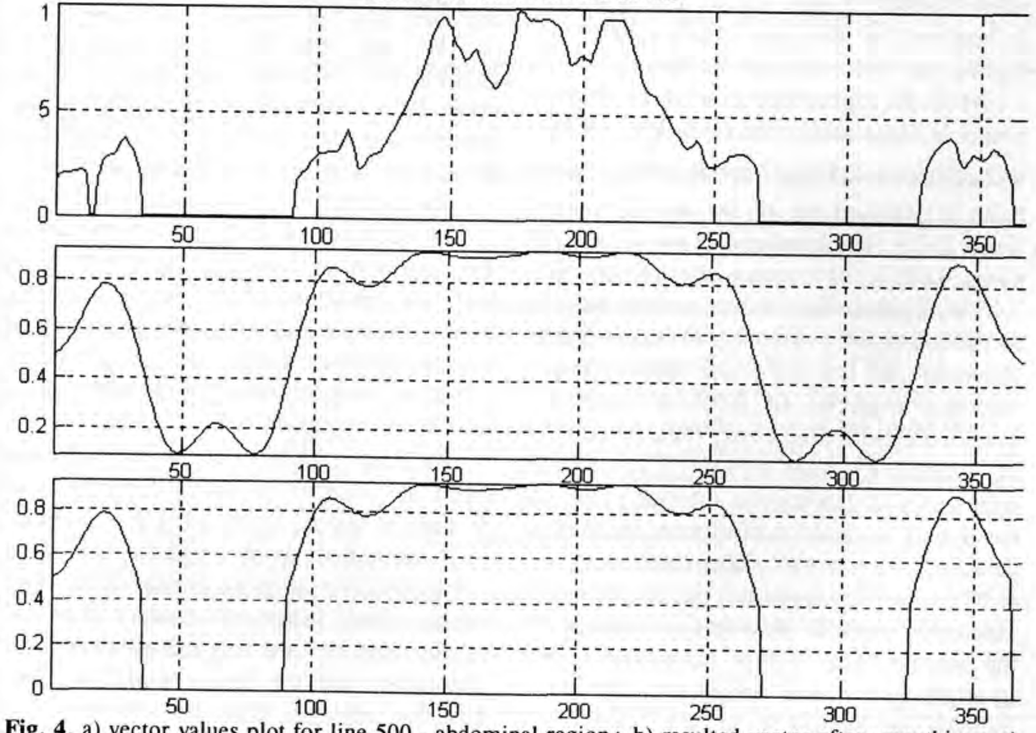


Fig. 4. a) vector values plot for line 500 - abdominal region ; b) resulted vector after smoothing ; c) final vector after local maxima elimination

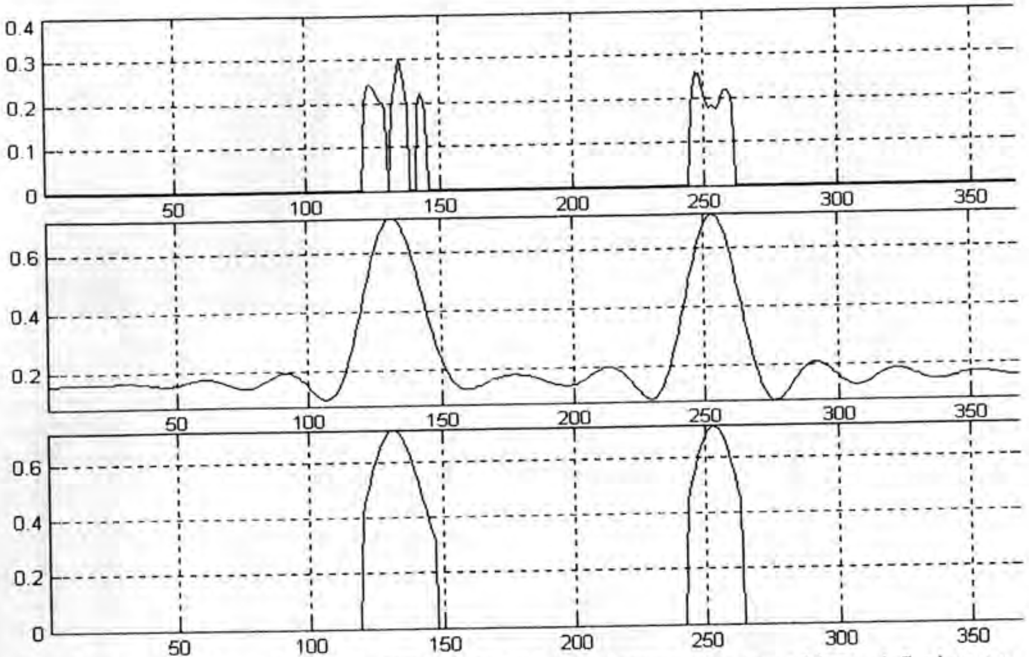


Fig. 5. a) vector values plot on line 900 - feet; b) resulted vector after smoothing; c) final vector after local maxima elimination

greater uptake in that region. Fuzzy search is realized in the area that include the thorax, the abdomen and the basin.

After the segmentation, a set of interest points is constituted. For each point of this set, a symmetric (x_c', y_c') is computed. Fuzzy rules are applied for all the interest points found in the neighbourhood of the symmetric point, to a radius distance of maximum 6b.

The disadvantage of the marking method for this symmetry zone is that, in particular situations, the interest pixels may be simultaneously projected on different symmetry axes in different directions, running searching routines for more zones (12,13). In the hypotheses of finding the interest pixels in two areas, we have to eliminate the invalid solution. The actual supervised decision will be further replaced by an adequate automatic method. How the percentage of the positive area of bone metastasis seems to could be a cancer prognostic (14) we'll improve our method to do, also, this.

CONCLUSIONS AND FUTHER DIRECTIONS

This paper describes a method of highlighting the radiotracer pathologic uptake areas (bone metastasis) on scintigraphies. Specific and compulsory steps in image preprocessing were developed and presented.

The method has to be further improved on the accuracy of finding the local maxima, in order to detect the symmetry axes with the smallest error. Patients having important bone deformations need special implementations, one of the options being a kind of readjustment of the screened position of the vertebral colon.

We intend, also, to detect the ratio between the number of pixels corresponding to interest areas, (highlighting a pathological radiotracer uptake) and the total number of pixels belonging to the whole bone surface. Fuzzy linguistic values will be implied to describe the relation between these parameters and the cancer evolution, after different treatment schemes.

REFERENCES

1. Hoh KC, Schiepers C, Seltzer AM, PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997; 27 (2): 94-106.
2. Erdy YE, Humm JL, Imbriaco M et al. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation. *J Nucl Med* 1997; 38 (9): 1401-1406.
3. Tryciecky WE, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med* 1997; 27 (2): 142-151.
4. Rusu V, Boiculese LV, Ştefănescu C, Hountis D, Costin M, A retrospective study of bone metastases distribution on 420 whole body scans. *Rev Med Chir* 2004; 108 (1): 114-117.
5. Gucalp R, Dutcher P, Wiernik HP. Overview by an oncologist: what are the imaging needs of the oncologist and oncological surgeon? *Semin Nucl Med* 1997; 27 (1): 3-9.
6. Pratt WK. *Digital Image Processing*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons Inc., 1991.
7. Bow ST. *Pattern Recognition and Image Preprocessing*. New York: Marcel Dekker Inc., 1992.
8. Cover TM. Geometrical and statistical properties of systems of linear inequalities with applications in pattern recognition. *IEEE Trans Electronic Computers* 1965; 14: 326-334.
9. Press HW, Teukolsky AS, Vetterling TW, Flannery PB. *Numerical Recipes in C*. New York: Cambridge University Press, 1994.
10. Ştefănescu C, Rusu V. Radiopharmaceuticals cellular uptake mechanisms. *Rom J Biophys* 1996; 6 (1-2): 110-121.
11. Bjork A. Numerical methods for least squares problems. *SIAM*, Philadelphia, 1996, 50, 175.
12. Yin TK, Chiu NT. A computer-aided diagnosis for locating abnormalities in bone scintigraphy by fuzzy system with a three-step minimization approach. *IEEE Trans Med Imaging* 2004; 23 (5): 639-654.
13. Sajn L, Kukar M, Kononenko I, Milcinski M. Computerized segmentation of whole-body bone scintigrams and its use in automated diagnostics. *Comput Methods Programs Biomed* 2005; 80 (1): 47-55.
14. Noguchi MN, Kikuchi H, Ishibashi M, Noda S. Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 195-201.

NOUTĂŢI

INFLAMAŢIA GLOBALĂ: UN MARKER DE RISC CARDIOVASCULAR LA FEMEI

Nivelele crescute ale markerilor inflamatori, incluzând proteina C reactivă şi interleukina 6 (IL-6), prezic riscul cardiovascular la femei suspectate a avea ischemie miocardică. Dr. Kip de la Universitatea din Pitsburg şi colegii, au examinat mostre de plasmă de la 580 de femei care au luat parte la un studiu de evaluare a ischemiei. Cercetătorii au măsurat nivelele markerilor inflamatori, incluzând proteina C reactivă, IL-6 şi amiloidul seric A pentru o perioadă medie de 4,7 ani. Nici o altă asociere a acestora sau a altor markeri, incluzând TNFá, nu a fost independent asociata cu boală coronariană descoperită la angiografie. Totuşi, când nivelele proteinei C reactive, IL-6 şi ale amiloidului seric A au crescut şi riscul relativ de deces a crescut. Rata mortalităţii la cei cu cele mai scăzute nivele ale acestor markeri a fost de 2,6%, iar la cei cu cele mai mari a fost de 26,6% ($p < 0,0001$). Femeile cu cele mai mari niveluri a doi sau mai mulţi din aceşti markeri au avut un risc relativ de deces de 4,21. Riscul a fost mai mare decât cel conferit de un singur marker, fiecare din markeri având un risc predictiv egal. Riscul cardiovascular asociat cu niveluri crescute ale inflamaţiei nu apare ca un rezultat al accelerării bolii coronariene per se, ci mai degrabă prin alte mecanisme care trebuie determinate (Kip KE et al. Global inflammation: a cardiovascular risk marker in women. *Am Heart J* 2005; 150: 900-906).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 1

INTERACTIONS BETWEEN ANGIOTENSIN I AND ACETHYLCHOLINE ON RAT LEFT MAIN BRONCHIAL RINGS

Irina Luciana Dumitriu[1], B. Gurzu[1], Simona Mihaela Slătineanu[1], M. Costuleanu[2], Gh. Petrescu[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Department of Physiology
School of Dentistry
2 Department of General Pathology

INTERACTIONS BETWEEN ANGIOTENSIN I AND ACETHYLCHOLINE ON RAT LEFT MAIN BRONCHIAL RINGS. (Abstract): Angiotensin (Ang) II is known to amplified bronchoconstriction induced by acetylcholine (ACh). On the other hand all the components of renin angiotensin system were located on lungs. Contractile effects of Ang I (the precursor of Ang II) and interactions between Ang I and ACh on rat bronchial rings were characterize using angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist (losartan), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (captopril and teprotide) and chymase inhibitor (chymostatin). We found that Ang I has contractile effects and amplified ACh-induced contractions. Blocking of AT1 receptors with 10 mM losartan significantly reduced 10 mM Ang I contractile effects (12.79±9.59% from 167.62±8.92%; $p<0.05$). Pre-treatment with 1 mM teprotide reduced 10 mM Ang I-induced contractions (35.68±7.83%; $p>0.05$). Captopril and teprotide only reduced Ang I actions. This suggested that both types of Ang I effects were mediated by AT1 receptors, but possibly conversion of Ang I into Ang II were not significantly dependent by ACE or chymase. Key words: ANGIOTENSIN I, ACETYLCHOLINE, LOSARTAN, CAPTOPRIL, TEPROTIDE, CHYMOSTATIN, RAT LEFT MAIN BROCHIAL RINGS

Bronchoconstriction (constriction of the smooth muscle followed by narrowing of airways) is a condition found in many lung diseases. There are few reports that examined implication of angiotensins on hyperresponsivity of airways. All components of renin angiotensin system (RAS) were found on lungs confirmed existence of an intrapulmonary (local) RAS (1). On the other hand the roles of Ang II-locally generated is not completely understood. On the lungs were found many enzymes implicated on conversion of Ang I to Ang II: ACE, chymase, cathepsin G and trypsin (2,3,4,5). We study both the contractile effects of Ang I (the precursor of Ang II) and interactions between Ang I and ACh on rat bronchial rings with intact epithelium and describe possible pathways involved in Ang I.

MATERIALS AND METHODS

Male Wistar rats (150–200 g body weight) were decapitated and exsanguinated. About 4 mm length of the left main bronchus was rapidly removed, carefully cleaned of adhering connective tissues in modified Krebs–Henseleit solution (composition in mM: NaCl 118, KCl 4.8, $CaCl_2$ 2.5, $MgSO_4$ 1.6, KH_2PO_4 1.2, $NaHCO_3$ 25, glucose 5.5) that contained 10 μM indomethacin (Sigma) to block the effect of prostaglandins. Each left main bronchus was cut into rings, 2 mm wide. Individual rings were then mounted between hooks in 2 ml tissue organ bath containing the modified Krebs–Henseleit solution at 37°C, bubbled continuously with 95% O_2 and 5% CO_2. A resting tension of 1 g was applied to each ring, and then allowed to equilibrate for 60 minutes before the start of the experiment. The bathing medium was renewed from 15 to 15 minutes. Changes in isometric tension were displayed using a force transducer, a PC-LPM-16 multifunctional I/O board and NiDaqWin software (National Instruments). The study conformed to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published in 1996 by the U.S. National Academy of Sciences and approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi.

Experimental design. The experiments were performed in epithelium-intact preparations with a stable baseline tension. After the equilibration period, the left main bronchial rings were initially stimulated with as a standard stimulus (Acetylcholine, 10 μM). Preparations with a response bellow 0.25 g were considered insufficiently viable and discarded. The amplitude of the last 10 μM Acetylcholine - induced contraction was considered as the control (100%) for further treatments. The test compounds were added to the organ bath in a maximal volume of 20 μl from stock solutions. To avoid tachyphylaxis, only a single response for Ang I was obtained in each ring preparation. Cumulative concentrations of ACh (0.1 μM, 1 μM, 10 μM, 100 μM) were added 15 minutes after the addition of Ang I. Appropriate controls (the same cumulative concentrations of ACh) were run at the same time in a different ring, obtained from the same bronchi. To characterised effects of Ang I we administered in pre-treatment, within 15 minutes before Ang I, captopril and teprotide (ACE – inhibitors), chymostatin (chymase inhibitor) or losartan (AT1 receptors antagonist).

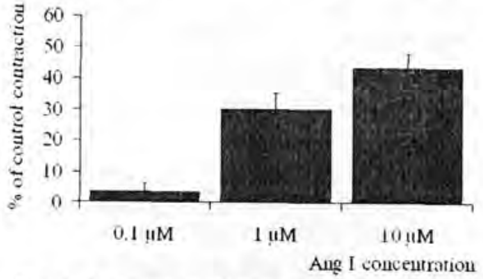


Fig. 1. Contractile effects of Ang I on rat left main bronchial rings. Data are presented as percentage from control contraction induced by 10 μM ACh (mean ± SEM, n=6)

Expression of results and statistical analysis. The results are expressed as the percentage of the control contraction (Acetylcholine, 10 μM; mean ± S.E.M.; n≥6). Rings from different animals were used to obtain the number of experiments. From each animal, a ring was used only once in experimental procedures. Statistical significance was tested using one-way analysis of variance (ANOVA), completed with Bonferroni method (SigmaStat software, Jandel Corporation). $p<0.05$ was considered statistically significant.

Drugs used. Angiotensin I, acetylcholine, captopril, the synthetic ACE inhibitor

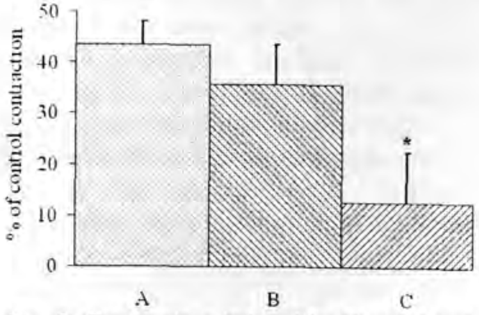


Fig. 2. Contractions induced by 10 μM Ang I alone (A) or 15 min after 1 μM teprotide (B) and 10 μM losartan (C) on left main bronchial rings. Data are presented as percentage from control contraction induced by 10 μM ACh (mean ± SEM, n=6). * $p<0.05$ as compared with 10 μM Ang I-induced contraction

pGlu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro (teprotide), chymostatin, losartan and indomethacin were all obtained from Sigma. All other compounds used were of analytical grade. Angiotensin peptides were stored frozen as aliquots, which were defrosted as required on the day of experiment. Dilutions of all drugs were made in Krebs-Henseleit solution.

RESULTS

Administration of Ang I (0.1, 1 and 10 μM) showed that Ang I produced dose dependent contraction on left main bronchial rings (fig. 1).

Blocking of AT1 receptors with 10 μM losartan powerfully reduced 10 μM Ang I contractile effects (12.79 ± 9.59% from 167.62 ± 8.92%; $p<0.05$) (fig. 2). Pretreatment with 1 μM teprotide reduced 10 mM Ang I - initiated contractions (35.68 ± 7.83%; $p>0.05$) (fig. 2). 10 μM captopril and chymostatin couldn't modify 1 μM Ang I induced contractions (32.95 ± 4.26% and 34.13 ± 3.37% from 29.80 ± 6.70%).

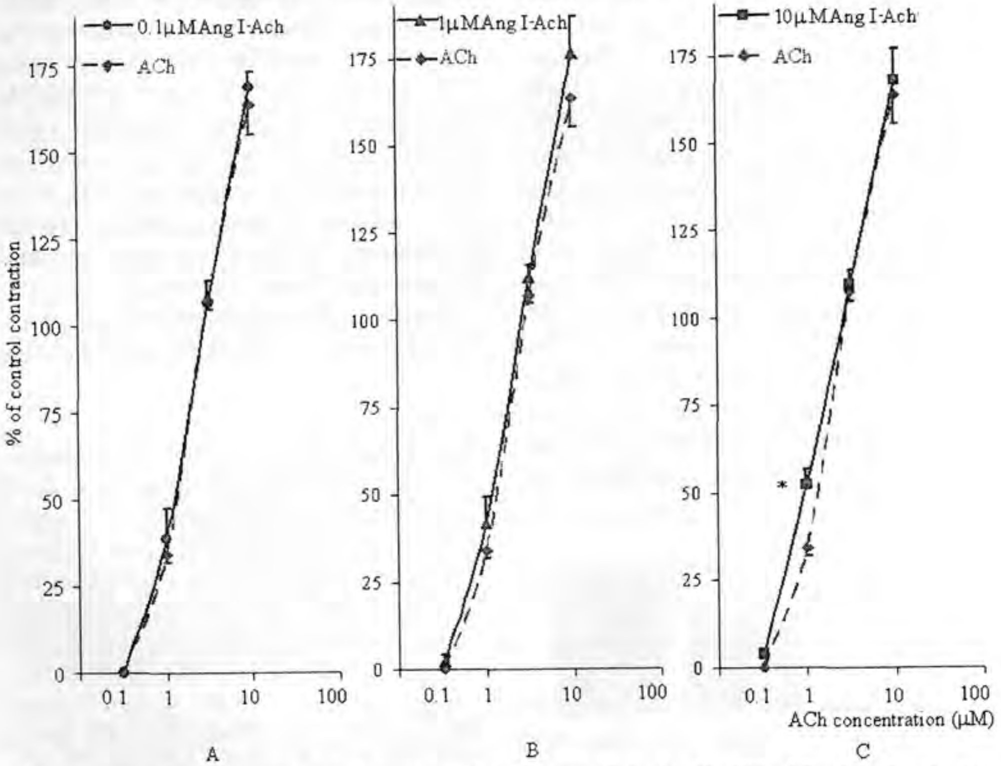


Fig. 3. Interactions between Ang I and cumulative doses (0.1, 1 , 10, 100 μM) of ACh: A. pretreatment with 0,1 μM Ang I did not modify ACh-induced contractions; B. pre-treatment with 1 μM Ang I increase ACh-induced contractions; C. pre-treatment with 10 μM Ang I increase ACh-induced contractions (only 1 μM Ach effects are amplified significantly). * $p<0.05$ as compared contractions induced by ACh alone (ACh = Acetylcholine, Ang I = angiotensin I)

In order to evaluate the interactions between Ang I and ACh we administered multiple concentrations of Ang I (0.1, 1 and 10 μM) with 15 min before cumulative doses of ACh (fig. 3). 0.1 μM Ang I did not have significantly effects on ACh-induced contractions. Ang I higher doses (1 and 10 μM) significantly amplify only contraction initiated by 1 μM of ACh, but didn't remarkably modify contractile effects initiated by other doses of ACh (fig. 3). Blocking of AT1 receptors by losartan (10 μM) pretreatment reduced Ang I (10 μM) effects on ACh-induced contraction (fig. 4). There are no significant differences between 1 μM Ang I effects on ACh (cumulative doses)-induced contractions in absence than in presence of 10 μM captopril (fig. 4), but after pretreatment with teprotide (protease inhibitor) there are no significant differences between ACh-induced contractions in presence or in absence of 10 μM Ang I (fig. 4).

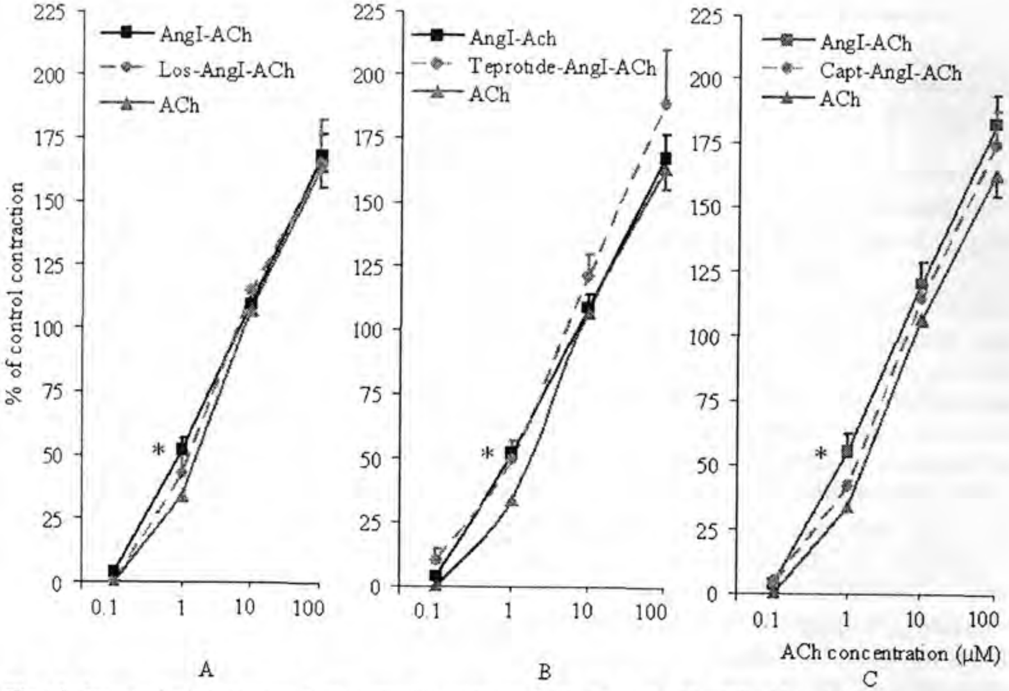


Fig. 4. Interactions between Ang I and cumulative doses (0.1, 1, 10, 100 μM) of Ach in presence of Losartan, Teprotide and Captopril: A. pre-treatment with 10 μM losartan reduced 10 μM Ang I effects on ACh-induced contractions (only 1 μM Ang I effects were amplified significantly); B. pre-treatment with 1 μM teprotide increase 10 μM Ang I ACh-induced contractions (only 1 μM Ang I effects were amplified significantly); C. pre-treatment with 10 μM captopril reduced 1 μM Ang I ACh-induced contractions (only 1 μM Ang I effects were amplified significantly). * $p<0.05$ as compared contractions induced by ACh alone (ACh = Acetylcholine, Ang I = angiotensin I, Los = Losartan, Capt = Captopril)

DISCUSSIONS

It is known that Ang II induces contraction of bronchial smooth muscle (6), could be involved in airway remodelling (7,8) and even more, some authors proposed Ang II to be a putative mediator in bronchial asthma (9). Ang II can be synthesised from Ang I using multiple pathways (fig. 5), some of them being used by intrapulmonary RAS (1). Our results suggest that Ang I induced dose dependent contraction of rat bronchial rings. These contractile effects of Ang I are powerfully reduced by losartan, thus are mediated mainly by AT1 receptors. So, we supposed that effects of Ang I are mediated by Ang II locally synthesized and we investigated this possibility using ACE inhibitors and chymostatin.

Pulmonary ACE and chymase were intense studied. ACE was finding in cells from

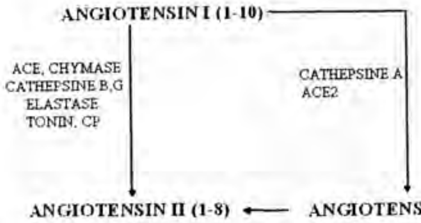


Fig. 5. Possible synthesis pathways of Ang II from Ang I

mucosal and submucosal layers of human and animals airways (10,11,12,13). ACE plays a major role in the metabolism of angiotensin and other substances (like, bradykinin and neuropeptides), which are all involved in airway disease pathology. On the other hand ACE inhibitors may cause cough and exacerbate or even induce asthma (14,13) and measuring of ACE levels in bronchoalveolar lavage fluid could be useful for diagnosis of some pulmonary disorders (15,16). Chymase, another enzyme implied in conversion of Ang I in Ang II was found in the bronchial walls (4,5) and its roles was recently revised (17).

Blocking of these two enzymes has distinct effects. Only peptidic ACE inhibitor teprotide could reduce 10 mM Ang I contractile effects suggested that Ang II synthesised by an ACE-dependent pathway has small importance in Ang I - induced contractions. Captopril and chymostatin administered at neither 10 times higher doses doesn't modify nor 1 mM Ang I – induced contractions. Anyway, these results are not completely opposed with our hypothesis because there are many enzymes located on bronchial wall that can convert Ang I in Ang II, not only ACE and chymase.

Another aim of ours studies was interactions between Ang I and ACh. It is known that ACh released from parasympathetic nerve fibers modulates airway smooth-muscle tone (17,18,19,20) and ACh actions are enhanced by Ang II (21,22).

Investigating Ang I effects on ACh induced contractions we obtained an amplification of ACh contractile effects that was statistically significant for 1 mM ACh. This actions of Ang I, like Ang I specific contractile effects, was reduced by AT1 receptors blocking with losartan. Because only inhibition of ACE reduced contractile effects of Ang I we used captopril and teprotide to investigate the participation of locally synthesised Ang II to Ang I effects on ACh-induced contraction. ACE inhibition with captopril (10 μM) reduced, but not significantly Ang I effects on ACh-induced contractions (fig. 4). We administered teprotide which reduced Ang I-induced contractions and didn't obtained the same action on Ang I effects on Ach induced contractions. Teprotide have a weakly effect on Ang I effects than captopril (fig. 4). At least, we can suggest that effects of Ang I both on bronchial rings tone and on Ach-induced contractions are partially mediated by Ang II locally synthesized by ACE-dependent pathways (fig. 5).

CONCLUSIONS

On rat left main bronchial rings Ang I has contractile effects and amplified Ang II-induced contractions. All these effects are mediated by AT1 receptors. Inhibitors of ACE reduced Ang I effects but inhibiton of chymase cannot modify Ang I effects. These suggested that Ang I effects are the result of its conversion on Ang II by pathways partially dependent by ACE and independent by chymase. Anyway, these enzymes are known to interact with and maybe have more important roles in other enzymatic systems different than RAS.

ACKNOWLEDGEMENTS

The expert technical assistance of Mrs. Angela Costuleanu and Mrs. Carmen Macovei is greatly appreciated. These studies were partially supported by funds from Romanian National Ministry of Education and Research (Grant no. 1212/2005 CNCSIS).

REFERENCES

1. Marshall RP. The pulmonary renin-angiotensin system. Curr Pharm Des 2003 ; 9 (9) : 715-722.
2. Takimoto M, Mitani H, Hori S, Kimura M, Bandoh T, Okada T. Expression, secretion, and inhibition of angiotensin-converting enzyme in cultured human bronchial epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 1999 ; 370 (2) : 169-177.
3. Roisman GL, Danel CJ, Lacronique JG, Alhenc-Gelas F, Dusser DJ. Decreased expression of angiotensin-converting enzyme in the airway epithelium of asthmatic subjects is associated with eosinophil inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 (2 Pt 1) : 402-410.
4. Berger P, Lavallee J, Rouiller R, Laurent F, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Assessment of bronchial inflammation using an automated cell recognition system based on colour analysis. *Eur Respir J* 1999 ; 14 (6) : 1394-1402.
5. Jolly S, Detilleux J, Coignoul F, Desmecht D. Enzyme-histochemical detection of a chymase-like proteinase within bovine mucosal and connective tissue mast cells. *J Comp Pathol* 2000 ; 122 (2-3) : 155-162.
6. Gosens R, Schaafsma D, Grootte Bromhaar MM et al. Growth factor-induced contraction of human bronchial smooth muscle is Rho-kinase-dependent. *Eur J Pharmacol* 2004 ; 494 (1) : 73-76.
7. Du YC, Xu JY, Zhang SJ. Effects of angiotensin II receptor antagonist on expression of collagen III, collagen V, and transforming growth factor beta1 in the airway walls of sensitized rats. *Chin Med J* (Engl) 2004 ; 117 (6) : 908-912.
8. Lebed'ko OA, Timoshin SS, Bespalova NN. Effects of angiotensin II on proliferative activity of epitheliocytes and smooth muscle cells of the tracheobronchial system in newborn albino rats. *Bull Exp Biol Med* 2000 ; 130 (7) : 636-638.
9. Lebed'ko OA, Timoshin SS, Bespalova NN. Effects of angiotensin II on proliferative activity of epitheliocytes and smooth muscle cells of the tracheobronchial system in newborn albino rats. *Bull Exp Biol Med* 2000 ; 130 (7) : 636-638.
10. Myou S, Fujimura M, Kamio Y et al. Effect of losartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 (1) : 40-44.
11. Joos GF, Pauwels RA. The *in vivo* effect of tachykinins on airway mast cells of the rat. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 (4 Pt 1) : 922-926.
12. Muns G, Vishwanatha JK, Rubinstein I. Regulation of angiotensin I-converting enzyme in cultured bovine bronchial epithelial cells. *J Cell Biochem* 1993 ; 53 (4) : 352-359.
13. Takimoto M, Mitani H, Hori S, Kimura M, Bandoh T, Okada T. Expression, secretion, and inhibition of angiotensin-converting enzyme in cultured human bronchial epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 1999 ; 370 (2) : 169-177.
14. Roisman GL, Danel CJ, Lacronique JG, Alhenc-Gelas F, Dusser DJ. Decreased expression of angiotensin-converting enzyme in the airway epithelium of asthmatic subjects is associated with eosinophil inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 (2 Pt 1) : 402-410.
15. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002 ; 121 (1) : 230-241.
16. Schweisfurth H, Schmidt M, Leppert R, Brugger E, Maiwald L. Value of determination of kininase II in bronchoalveolar lavage fluid. *Adv Exp Med Biol* 1986 ; 198 Pt A : 523-528.
17. Mordelet-Dambrine MS, Stanislas-Leguern GM, Huchon GJ, Baumann FC, Marsac JH, Chretien J. Elevation of the bronchoalveolar concentration of angiotensin I converting enzyme in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1982 ; 126 (3) : 472-475.
18. Saito H. Role of mast cell proteases in tissue remodeling. *Chem Immunol Allergy* 2005 ; 87 : 80-84.
19. Zaagsma J, Roffel AF, Meurs H. Muscarinic control of airway function. *Life Sci* 1997 ; 60 (13-14) : 1061-1068.
20. Fryer AD, Jacoby DB. Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 (5 Pt 3) : S154-160.
21. Barnes PJ, Page C. Mediators of asthma : a new series. *Pulm Pharmacol Ther* 2001 ; 14 (1) : 1-2.
22. Aas P, Helle KB. Neurotensin receptors in the rat bronchi. *Regul Pept* 1982 ; 3 (5-6) : 405-413.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

INFLUENŢA UNOR COMPUŞI DIHIDROXAMICI ASUPRA PLĂMÂNULUI DE ŞOBOLAN

Anca Indrei[1], T. Petreuş[2], Carmen Lăcrămioara Zamfir[3], M. Nechifor[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
4 Disciplina de Farmacologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară
3 Disciplina de Histologie

THE INFLUENCE OF THE DIHYDROXAMIC COMPOUNDS ON THE RAT LUNG (Abstract): The role of the dihydroxamic compounds in the human and animal organism are little known. This is the reason they the experiment studies the effect of these compunds on the rat lung. 3 lots of Wistar adult male rats were used. The first lot was the witness lot and did not receive any substance. The second lot received Dihydroxamic adipoil acid, 0.5 mg/kg weight/day, intraperitoneal administration in a unique daily dose, for 3 weeks. The third lot received Dihydroxamic terephtaloil acid, 0.5 mg/kg weight/day, intraperitoneal administration in a unique daily dose. After 14 and 21 days the animals of each lot were euthanised by sectioning carotid arteries. The authors collected the lungs, prepared the histological sections, stained in HE and Szekely. The witness lot presented normal rat lung structure. After 2 and 3 weeks of treatment, the second lot presented distensed blood vessels. After 2 and 3 weeks of treatment, the third lot presented very severe alterations of the lung tissue at all levels. **Key words**: DIHYDROXAMIC COMPOUNDS, RAT, LUNGS

Rolul compuşilor dihidroxamici asupra organimsului animal şi uman este foarte puţin cunoscut, aceşti compuşi apărând relativ recent ca subiect de studiu. Din acest motiv am ales pentru experimentul nostru studiul a doi compuşi dihidroxamici: acidul adipoil dihidroxamic şi acidul tereftail dihidroxamic asupra plămânului de şobolan.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am utilizat pentru studiul nostru trei loturi de şobolani masculi adulţi Wistar albi, cu greutate cuprinsă între 200 şi 250 grame. Fiecare lot conţinea 12 animale. Şobolanii au fost păstraţi în condiţii standard de laborator şi au primit aceeaşi hrană.

Primul lot a fost lotul martor şi nu a primit nici o substanţă.

Al doilea lot a primit zilnic, timp de 21 de zile, acid adipoil dihidroxamic, 0,5 mg/kg corp/zi adiminstrare intraperitoneală în doză unică pe zi.

Al treilea lot a primit timp tot de 21 de zile acid tereftail dihidroxamic, acelaşi mod de administrare.

După 14 şi 21 de zile am sacrificat câte 6 animale din fiecare lot prin secţionarea arterelor carotide. Am recoltat plămânii de la fiecare animal şi am făcut secţiuni histologice colorate în hematoxilin-eozină, Szekely şi PAS (1).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Lotul martor prezenta o structură normală a plămânului şi vaselor pulmonare şi la 14 şi la 21 de zile (fig. 1).

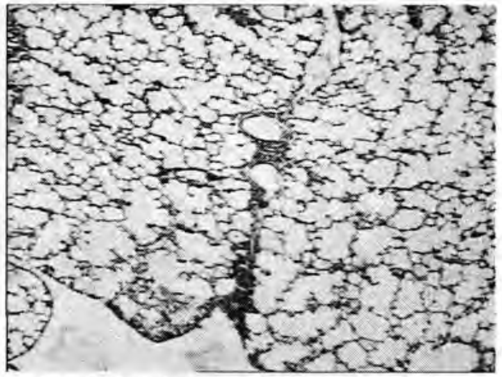


Fig. 1. Lotul martor - structură normală a plămânilor (HE x10)

Lotul al doilea prezenta după 14 zile de tratament o creştere de volum şi o congestie a plămânilor. Microscopic vasele pulmonare erau dilatate, iar unele alveole prezentau un material uşor eozinofil în interiorul lor (fig. 2). La 21 de zile de tratament, plămânii animalelor din lotul al doilea erau mai congestionaţi. Microscopic, membrana alveolară era întreruptă din loc în loc şi mai multe alveole erau ocupate de materialul eozinofil, sugerând prezenţa unui transudat sau exudat (2). Capilarele pulmonare erau mult dilatate, uneori prezentând extravazarea hematiilor (fig. 3).

Lotul al treilea prezenta cele mai grave modificări la nivelul plămânilor, modificări care puteau pune în pericol viaţa animalului. La 14 zile de tratament, plămânii animalelor din lotul al doilea prezentau aceleaşi modificări ca lotul al doilea: congestie şi prezenţa unui material eozinofil în unele alveole, la care se adăuga prezenţa unor hematii în lumenul alveolar. În schimb, la 21 de zile de tratament, plămânii animalelor din lotul al treilea erau mult măriţi de volum şi foarte congestionaţi. Din punct de vedere microscopic majoritatea alveolelor erau ocupate de un material intens eozinofil, cu dezorganizarea evidentă a ţesutului pulmonar, cu distrucţia peretelui alveolar (fig. 4), modificări care pun în pericol viaţa animalului (3). Capilarele pulmonare erau mult dilatate, iar unele distruse, ceea ce a permis pătrunderea hematiilor în unele alveole pulmonare (fig. 5). În unele alveole se constata prezenţa unor macrofage încărcate cu pigment de hemosiderină, ceea ce sugera că prezenţa hematiilor în lumenul alveolar era mai de lungă durată. Aceste modificări sunt deosebit de grave, putând genera stare de şoc (4).

După descrierea modificărilor întâlnite după administrarea de compuşi dihidroxamici la şobolan, se constată o alterare evidentă a ţesutului pulmonar şi vaselor pul-

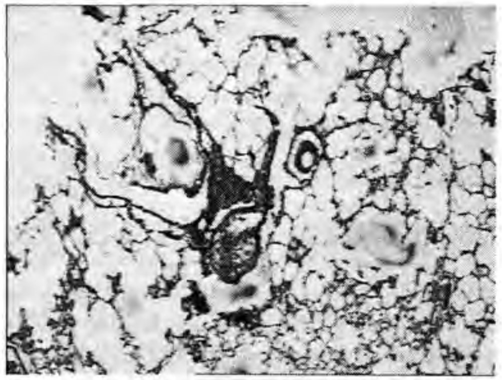


Fig. 2. Lotul al doilea după două săptămâni de tratament. Vase pulmonare dilatate (Szekely x10)

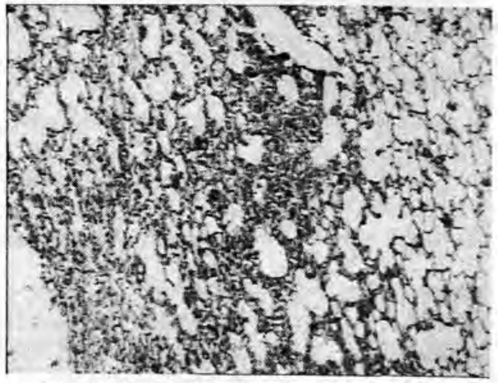


Fig. 3. Lotul al doilea după 21 de zile de tratament. Capilare pulmonare dilatate cu extravazarea hematiilor (Szekely x10)

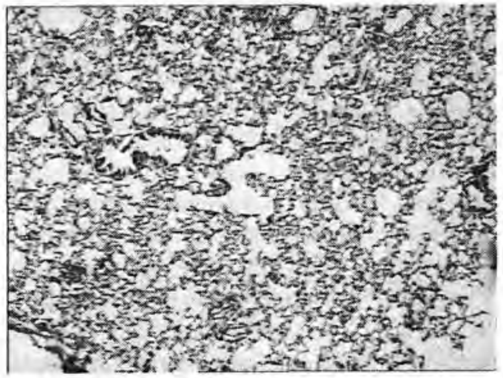


Fig. 4. Lotul al treilea după 21 de zile de tratament. Capilare pulmonare mult dilatate şi îngroşarea pereţilor alveolari (PAS x10)

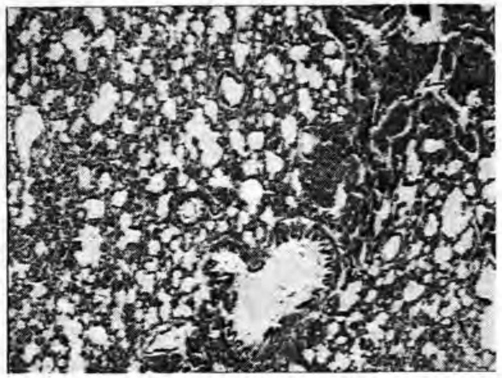


Fig. 5. Lotul al treilea după 21 de zile de tratament. Ţesut pulmonar modificat, cu dezorganizarea citoarhitecturii peretelui alveolar şi capilar (Szekely x10)

monare, date care corespund cu cele citate în literatură (5). Nu putem preciza dacă această alterare este consecinţa acţiunii directe a compuşilor dihidroxamici asupra plămânului de şobolan sau este consecinţa acţiunii unor compuşi intermediari ai zincului.

Comparând loturile al doilea şi al treilea observăm că acţiunea celui de-al doilea compus dihidroxamic, acidul tereftaloil dihidroxamic, asupra plămânului de şobolan este mult mai puternică.

CONCLUZII

Administrarea compuşilor dihidroxamici asupra plămânului de şobolan, chiar la o doză moderată duce la alterarea ţesutului pulmonar.

Modificările ţesutului pulmonar se agravează continuu, ajungând ca în cazul celui de al doilea compus dihidroxamic utilizat, acidul tereftaloil dihidroxamic, să pună în pericol viaţa animalelor de experienţă.

Aceste modificări ale ţesutului pulmonar pot fi consecinţa acţiunii directe a compuşilor dihidroxamici asupra plămânului de şobolan sau a unor compuşi intermediari, rezultaţi din interacţiunea compuşilor dihidroxamici cu diversele componente ale ţesutului pulmonar sau ale organismului.

BIBLIOGRAFIE

1. Ross MH, Romrell L, Kayw GI. *Histology – a text and atlas*. London : Williams & Wilkins, 1995, 13–17.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2004, 49–51.
3. Wootton D, Ku D. Fluid mechanics of vascular systems and diseases. *Ann Rev Biomed Eng* 1999 ; 1 : 299–235.
4. Thomas R. Hypercoagulability syndromes and shock. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2433–2440.
5. Grigas EO, Ruiz R, Aviado DM. Cardiopulmonary effects of antimalarial drugs. IV. Terephthalic acid and its dihidroxamic derivative (WR 74, 106). *Toxicol Appl Pharmacol* 1971 ; 18 (2) : 469–486.

MEDICINĂ DENTARĂ ACTUALITĂŢI

ALIMENTAŢIA ŞI BOALA PARODONTALĂ

L.L. Indrei
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Igienă şi Igiena Alimentaţiei

NUTRITION AND PERIODONTAL DISEASE (Abstract) : It is difficult ro assess the role of nutrition in the etiology and progression of periodontal disease because many other factors besides the local effect of plaque affect periodontal tissue metabolism. It is clear that nutrition can affect host response to bacterial plaque and it is also apparent that there may be a need for the intake of greater amounts of certain nutrients (such as ascorbic acid, iron etc.). Inadequate nutrient intake or deficiency is significant because of the number of interactions that occur during the assimilation of foods and the effects of stress and medication. Periodontal health cannot be achieved unless nutrient deficiency is corrected along with the other phases of treatment. **Key words** : PERIODONTAL DISEASE, NUTRITION, METABOLISM

Boala parodontală reprezintă un concept care cuprinde totalitatea manifestărilor de la nivelul parodonţiului de înveliş, cu etiologie plurifactorială, evoluţie cronică şi tratament complex şi de lungă durată. Prima formă de manifestare a bolii parodontale la nivelul cavităţii orale este gingivita, pentru ca apoi evoluţia să fie către parodontită marginală, cu caracter ireversibil. În prezent este precizat rolul principal determinant al factorului microbian în producerea bolii parodontale, ceilalţi factori fiind favorizanţi sau predispozanţi. Instalarea bolii parodontale apare ca urmare a unui dezechilibru între patogenitatea plăcii bacteriene şi modalităţile de apărare ale organismului (1).

Alături de alţi factori (cum ar fi tulburările endocrine, fumatul, bolile cardiovasculare), aportul alimentar face parte din grupa factorilor de risc generali pentru boala parodontală, dezechilibrele nutriţionale putând compromite balanţa dintre răspunsul inflamator şi vindecarea leziunilor la nivelul mucoasei (2). Boala parodontală are o evoluţie mai rapidă la persoanele cu o alimentaţie dezechilibrată (3), fiind adusă în discuţie în această situaţie influenţa alimentaţiei asupra răspunsului imun.

În continuare vom trece în revistă o serie de nutrienţi a căror implicare în etiologia şi progresia bolii parodontale este recunoscută.

GLUCIDELE

Relaţia dintre glucidele fermentabile din alimentaţie şi incidenţa cariei dentare este bine stabilită, dar în cazul bolii parodontale există relativ puţine studii care să implice glucidele în patogeneză. Totuşi, cantitatea şi calitatea glucidelor ingerate pot modifica proprietăţile antibacteriene ale salivei.

PROTEINELE

Aportul de aminoacizi esenţiali este necesar pentru refacerea structurilor celulare. Epiteliul mucoasei gingivale este alcătuit din celule cu o rată de replicare ridicată şi un metabolism intens, având un turnover cuprins între 3 şi 7 zile (4). De asemenea, aportul insuficient de proteine reduce eficienţa răspunsului imun.

VITAMINA A

Vitamina A influenţează sinteza de colagen. Hiperplazia epiteliului gingival este mai severă atunci când hipovitaminoza A apare în perioada de creştere. La persoanele cu hipovitaminoză A pungile parodontale sunt mai adânci decât la cei cu o dietă echilibrată, iar când se trece la suplimentarea aportului alimentar de vitamină A leziunile parodontale tind să se remită, dar niciodată complet (5).

VITAMINA D

Implicarea vitaminei D în metabolismul fosfo-calcic aduce în atenţie şi influenţa asupra bolii parodontale. Carenţa de vitamină D duce la o serie de modificări consecutive mineralizării inadecvate a osului şi cimentului (6), precum şi datorate afectării sintezei colagenului.

VITAMINA C

Acidul ascorbic a fost cel mai studiat nutrient în legătură cu acţiunea sa asupra parodonţiului. Cel mai important rol al acidului ascorbic este hidroxilarea prolinei şi lizinei în cadrul sintezei colagenului. Vitamina C are acţiune antioxidantă şi contribuie la menţinerea integrităţii mucoasei orale. Gingivita este semnul clasic de hipovitaminoză C. Carenţa de vitamină C afectează specific metabolismul ţesutului parodontal. Manifestările clinice sunt, cel mai probabil, rezultatul interferenţei în sinteza membranei bazale, care este constituită în principal din colagen (7).

Trebuie avut în vedere faptul că o serie de factori interferează cu metabolismul acidului ascorbic. Astfel, fumatul, contraceptivele orale şi bolile febrile scad nivelul plasmatic al vitaminei C, iar aspirina, chiar în doze mici, împiedică transferul acidului ascorbic din plasmă către ţesuturi. Studiul NHANES III a arătat că riscul de apariţie a bolii parodontale este de 1,2 ori mai mare la persoanele cu aport alimentar scăzut de vitamină C decât la un lot martor, iar dacă se asociază şi fumatul, riscul este de 1,6 ori mai mare (7). Cu toate acestea, megadoze de vitamină C nu au avut efecte semnificative asupra procesului de vindecare în cadrul terapiei iniţiale a bolii parodontale.

VITAMINELE DIN GRUPUL B

Niacina, tiamina, riboflavina, acidul folic şi ciancobalamina sunt cofactori ai metabolismului energetic şi necesare pentru sinteza ADN-ului şi ARN-ului. O serie de studii experimentale de la începutul secolului XX au arătat că afectarea integrităţii mucoasei orale este cel mai frecvent întâlnit simptom în carenţele vitaminelor din grupul B (8).

CALCIUL ŞI FOSFORUL

Calciul şi fosforul fac parte din grupul macroelementelor, fiind prezente în cantităţi relativ mari în organism. Aproape tot calciul (99%) şi mare parte din fosfor (85%) sunt depozitate în ţesutul osos, iar dinţii conţin 0,6% calciu şi 0,4% fosfor. Nivelul aportului alimentar de calciu şi fosfor este implicat în producerea osteoporozei şi a demineralizării osului alveolar.

În cadrul studiului NHANES III (7) s-a observat că aportul alimentar scăzut de calciu creşte severitatea leziunilor parodontale, riscul de boală parodontală fiind cu 56% mai mare la femeile cu un aport de calciu sub 500 mg/zi şi cu 27% mai mare la cele cu un aport de sub 800 mg/zi.

Acidul oxalic şi acidul fitic scad absorbţia calciului la nivelul intestinului prin formarea unor compuşi neresorbabili. Grăsimile alimentare scad, de asemenea, absorbţia de calciu. Unele alimente (cum ar fi cele care conţin lactoză) cresc absorbţia de calciu prin mecanisme încă neelucidate complet.

Raportul optim calciu : fosfor este de 1 : 1, dar se constată o tendinţă către regimuri alimentare bogate în fosfor (carne şi băuturi răcoritoare) şi sărace în calciu (aport scăzut de lapte şi produse lactate), ceea ce duce la o creştere a incidenţei şi gravităţii bolii parodontale.

ZINCUL

Zincul este necesar pentru activitatea a peste 70 de enzime, participând la metabolismul acizilor nucleici şi la sinteza proteinelor (de exemplu : ARN polimeraza ADN-dependentă este o enzimă zinc-dependentă de care depinde stabilitatea molecului de ARN). Concentraţia tisulară a zincului creşte în zonele marginilor plăgilor în timpul formării ţesutului de granulaţie, formării cicatricilor şi procesului de epitelializare (9). Este o necesitate pentru medicul stomatolog să monitorizeze statusul zincului deorece gingivita cronică este caracterizată de procese de distrucţie şi reparaţie care au loc simultan, iar gingia are o componentă epitelială mai mare decât tegumentul (ţesutul epitelial conţinând aproximativ 20% din zincul din organism).

FIERUL

Anemia feriprivă este cea mai frecventă boală de nutriţie atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare. La pacienţii cu anemie feriprivă s-a constat o scădere a citocrom oxidazei din epiteliul mucoasei bucale, dar o implicare clară a carenţei de fier în boala parodontală nu este documentată, dar tulburările metabolice care apar la persoanele cu anemie feriprivă nu ot să nu afecteze şi ţesutul parodontal.

În concluzie se poate spune că este foarte dificil să apreciem rolul nutriţie în etiologia şi patogenia bolii parodontale deoarece există o serie întreagă de alţi factori, în afară de placa bacteriană, care influenţează metabolismul ţesutului parodontal. Aportul alimentar inadecvat are rolul său datorită interacţiunilor care apar în decursul absorbţiei şi metabolizării nutrienţilor, iar starea de sănătate parodontală nu poate fi obţinută dacă nu se iau măsuri de corectare a dezechilibrelor nutriţionale în cadrul tratamentului bolii parodontale.

BIBLIOGRAFIE

1. Dănilă I. Factorii de risc parodontali. In : Dănilă I editor. *Dentistică preventivă*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 2005, 421-435.
2. Moynihan PJ. The role of diet and nutrition in the etiology and prevention of oral diseases. *Bull WHO* 2005 ; 83 (9) : 694-699.
3. Enwonwu CO. Interface of malnutrition and periodontal diseases. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 65 (Suppl) : 430S-436S.
4. Tinker D, Rucker RB. Role of selected nutrients in synthesis, accumulation and chemical modification of connective tissue proteins. *Physiol Rev* 1985 ; 65 (3) : 607-657.
5. Nathanson MA. Analysis of cartilage differentiation from skeletal muscle grown on bone matrix. III. Environmental regulation of glycosaminoglycan and proteoglycan synthesis. *Dev Biol* 1983 ; 96 : 46-62.
6. Mahan LK, Escott-Stump S. Nutrion in Bone Health. In : Mahan LK, Escott-Stump S editors. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. Philadelphia : WB Saunders, 1997, 567-579.
7. NishidaM, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, GencoRJ. Dietray vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000 ; 71 (8) : 1215-1223.
8. *** Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes : Thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline*. Washington : National Academic Press, 1998.
9. Lansdown AB. Zinc in the healing wound. *Lancet* 1996 ; 347 (9003) : 706-707.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

PERIOSTEOPLASTY
A NEW TECHNIQUE FOR RECESSION COVERAGE

Silvia Mârţu, A. Chirakis, Sorina Solomon, Şt. Zănoagă
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Dental Medicine
Odontology and Periodontology Department

PERIOSTEOPLASTY - A NEW RECESSION COVERING TECHNIQUE (Abstract): A new technique of periodontal flap surgery was performed on 5 patients with severe periodontal recessions of the upper or lower anterior teeth. The procedure begins with a thorough root and soft tissue scaling. For the surgical approach the periostium was incised and mobilized at the apical part of the mucoperiostium flap; it will further be used to cover the defect. The mucoperiostium flap is then readapted and sutured. Prior to surgery the following clinical parameters were registered: sulcus bleeding index, periodontal probing depths, attachment loss and the height of the attached gingiva. Registrations of the same clinical features were made 3, 6 and 12 months after surgery. Each clinical parameter registered an improvement following surgery. No sulcus bleeding was observed at any time during the postoperative follow-up. The evaluation after 12 months showed an average of 5.5 mm gingival reattachment and an average of 0.3 mm probing depth. The mean height of the attached gingiva was 0 mm before surgery, 2.3 mm at the 3 and 6 month evaluations and 2.2 mm after 12 months. The periostium eversion technique is suitable for the treatment of gingival recessions, resulting in good gingival functions and the obvious improvement in appearance. **Key words**: PERIOSTEOPLASTY, PERIODONTAL SURGERY, RECESSION

OBJECTIVE

The objective of this surgical procedure is to regain optimum periodontal esthetics and function. In order to reach these objectives, during last decade there have been described both improved classic surgical procedures and new surgical techniques. These techniques were based on free tissular grafts transplantation (1,2,3), the use of membranes (4,5,6,7,8), the transposition of periodontal flaps (9,10,11,12,13,14,15,16) or association of these techniques (17,18, 19,20). As the success rate of these techniques is continuously increasing more techniques appeared individualized to different recession types. The morphology of the recession indicates the surgical technique, aiming a long-term cover of the root surface with an attached gingiva of a normal height and position. Also, the surgical technique has to provide a good quality healing so that the gingival margin has a color and clinical aspect as normal as possible.

For an appropriate evaluation of the results of these surgical techniques it would be necessary a histological examination. But this would necessitate another intervention to harvest samples, which will consequently destroy of the obtained clinical result. For this reason we can rate the treatment as a success.

MATERIAL AND METHOD

Five patients with recessions in upper and lower anterior teeth undergone the surgical procedure of recession covering. Patients were age between 29 and 48 years. The periodontal defects were located as follows: two upper canines, one lower canine, one upper incisor, and one lower incisor. The recession depth was between 4 and 8 mm.

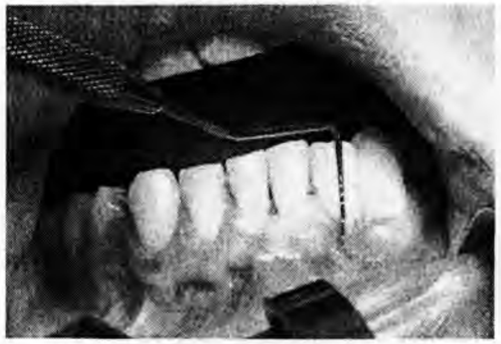


Fig. 1. Pre-operatively clinical aspect

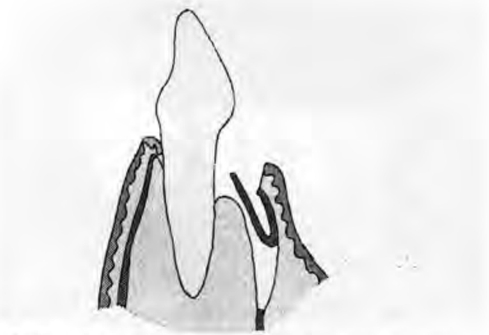


Fig. 2. Basal incision to separate the periosteum

In the first stage it was performed the initial treatment which consisted of detailed explanation of hygiene techniques. Subsequently it was determined the plaque index score especially for the tooth to receive the surgical treatment. It was recorded the bleeding on probing, the attachment level and the attached gingiva height. For each tooth it was measured the periodontal attachment loss. Determinations were made in three different locations on the buccal surface namely mesial, central and distal. It was noted the highest value of the attachment loss as it may be observed in figure 1.

The height of keratinized gingiva was evaluated in the same position alike the attachment loss after the manual retraction of the lip and it was recorded the lowest value. The root surface was examined for plaque contamination that would impede the surgical treatment.

We proceeded to surgery as there was a plaque-free root surface and in the presence of no or slight gingival bleeding (two patients).

The surgical procedure is performed under local anesthesia. The muco-periosteal flap is reflected after a marginal incision and another lateral, vertical one (fig. 2). The exposed root surface is scaled, washed with an antiseptic solution of chlorhexidine 0.06 %, than conditioned with acetic acid 40 % for 20 seconds and rinsed with saline for 6 seconds (fig. 3).

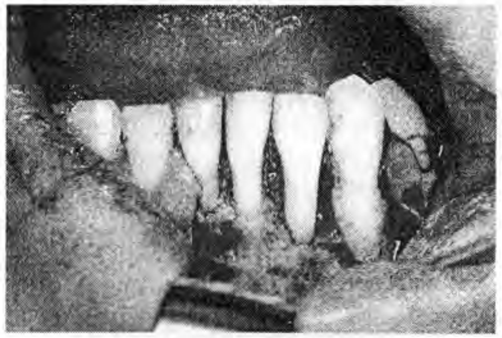


Fig. 3. The intra-operatively aspect after the scaling and chemical decontamination of the root surface

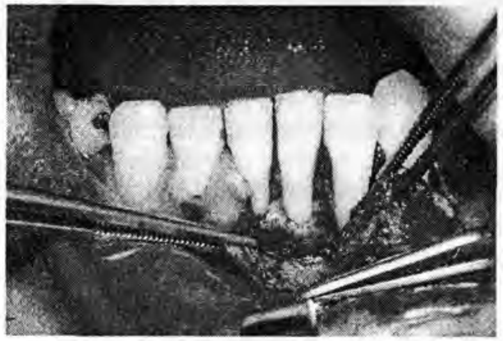


Fig. 4. The intra-operatively aspect after the mobilization of the periosteal flap

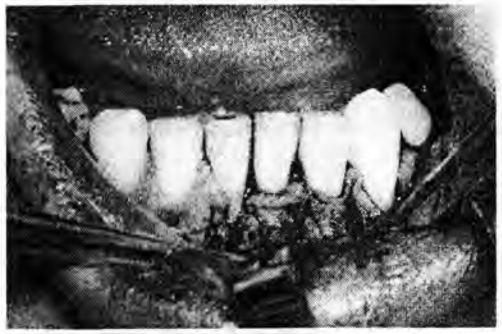


Fig. 5. The intra-operatively aspect after the fixing of the reversed periosteal flap

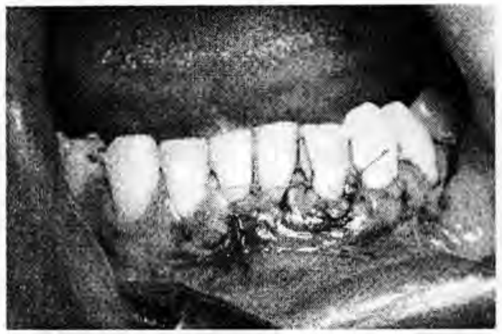


Fig. 6. The re-fixing of the muco-periosteum

Subsequently it is performed the periosteum incision at the base and laterals of the flap, separated by the underlying connective tissue till the attached gingiva limit (fig. 4).

Once versed the periosteum is coronally transposed and fixed by interdentally resorbable sutures (fig. 5, 6).

Than follows the transposition of the muco-periosteal flap which is fixed with resorbable sutures (fig. 5). During next following two weeks the only allowed method of oral hygiene is the mouth rinsing with a chlorhexidine solution twice a day.

Post-operatively there were performed weekly controls in the first month, at every two weeks in the second month and after this monthly control. The clinical examination has been performed at 3, 6 and 12 weeks. It have been evaluated the gingival bleeding, attachment loss and the height of attached gingiva and all these data were compared with the pre-operative scores. The percent of root covering has been calculated comparing the mesial, central and distal attachment loss values before and after the treatment. The mean percent of these three values represented the root coverage percent.

RESULTS

The post-operative healing evaluated without incidents in very case. The epithelisation of the reversed periosteum took place in 14 days.

Each patient experienced an improvement in the clinical status.

At 3, 6 and 12 months respectively there was not noticed any bleeding on probing. The average probing depth at 3 months was 1.2 mm and at 6 months 0.4 mm. at 12 months postoperatively the average probing depth was 0.3 mm. The pre-operatively average attachment loss was 5.8 mm. At 3 months there was no attachment loss noticed but at 6 and 12 months there was a 0.3 mm attachment loss. Pre-operatively there was no attached gingiva in the region of dental recession. The average gain in attached gingiva height was 2.3 mm at 3 months and 2.2 mm at 6 and 12 months post-operatively. Comparing to the adjacent teeth attached gingiva in surgically treated teeth the average height was 0.3 mm smaller. The color, texture and thickness were similar at 3, 6 and 12 months both for adjacent and recessive gingiva. The root coverage was 100% at 3 months and 94.8 % at 6 and 12 months.

CONCLUSION

The periostium eversion technique is suitable for the treatment of gingival recessions, resulting in good gingival function and obvious improvement in aesthetics.

REFERENCES

1. Bjorn H. Free transplantation of gingival propria. *Sveriges Tandläkar förbunds Tidning* 1963 ; 22 : 684.
2. Sullivan HC, Atkins JH. Free autogenous gingival grafts (III) Utilization of grafts in the treatment of gingival recession. *Periodontics* 1968 ; 6 : 152-160.
3. Nelson SVV. The subpedicled connective tissue graft. A bilaminar reconstructive procedure for the coverage of denuded root surfaces. *J Periodontol* 1987 ; 58 : 95-102.
4. Pinti Prato GP, Tinti C, Vincenzi G. Guided tissue regeneration versus mucugingival surgery in the treatment of human buccal gingival recession. *J Periodontol* 1992 ; 63 : 919-928.
5. Trombelli I, Schincaglio G, Chencchi I, Calura G. Combined guided tissue regeneration, root conditioning, and fibrin-fibronectin system application in the treatment of gingival recession. A 15-case report. *J Periodontol* 1994 ; 65 : 796-803.
6. Tinti C, Vincenzi G. Expanded polytetrafluorethylene titanium-reinforced membranes for regeneration of mucogingival recession defects. A 12-case report. *Jf Periodontol* 1994 ; 65 : 1088-1094.
7. Trombelli L, Schincaglio G, Zangari F. Effects of tetracycline HCL conditioning and fibrin-fibronectin system application in the treatment of buccal recession with guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1995 ; 66 : 313-320.
8. Roccuzzo M, Lungo M, Correnie G, Gandolfo S. Comparative study of bioresorbable and a non-resorbable membrane in the treatment of human buccal gingival recessions. *J Periodontol* 1996 ; 67 : 7-14.
9. Allen EP, Miller PD. Coronal positioning of existing gingiva. Short term results in the treatment of shallow marginal tissue recession. *J Periodontol* 1989 ; 60 : 316-319.
10. Grupe HE, Warren RF. Repair of ginigival defects by a sliding flap operation. *J Periodontol* 1956 ; 27 : 92-95.
11. Pennel BM, Higgison JD, Towner TD, King KO, Fritz BD, Salder JF. Oblique rotation flap. *J Periodontol* 1965 ; 36 : 305-309.
12. Cohen D, Ross S : The double papillae flap in periodontal therapy. *J Periodontol* 1968 ; 39 : 65-70.
13. Patur B. The rotation flap for covering denuded root surfaces. A closed wound technique. *J Periodontol* 1977 ; 48 : 41-44.
14. Raetzke PB. Covering localized areas of root exposure employing the envelope technique. *J Periodontol* 1995 ; 56 : 397-402.
15. Tarnow DP. Semilunar coronally repositioned flap. *J Clin Periodontol* 1986 ; 13 : 182-185.
16. Bahat O. Handelsman M, Gordon J. The transpositional flap in mucogingival surgery. *Int J Periodontics & Restorative Dentistry* 1990 ; 10 : 473-482.
17. Summer CF. Surgical repair of recession on the maxillary cuspid : Incisally repositioning of the gingival tissue. *J Periodontol* 1969 ; 40 : 119-121
18. Bernimoulin JP, Luscher B, Mühlemann HR. Coronally repositioned periodontal flap. *J Clin Periodontol* 1990 ; 2 : 1- 13.
19. Langer B, Langer L. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *J Periodontol* 1985 ; 56 : 715-720.
20. Langer L, Langer B. The subepithelial connective tissue graft for treatment of gingival recession. *Dental Clin N Am* 1993 ; 37 : 243-264.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

PREVALENŢA CARIILOR DE SUPRAFAŢĂ RADICULARĂ ÎN ROMÂNIA. STUDIUL CENTRULUI DE SĂNĂTATE ORALĂ IAŞI

Sorina Solomon[1], Oana Ţănculescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Parodontologie
2 Disciplina de Clinica şi Terapia Edentaţiei Parţiale Reduse

ROOT CARIES PREVALENCE IN ROMANIA. IAŞI ORAL HEALTH CENTER STUDY (Abstract): Root caries are a frequent pathology with an evolution compromising the vitality and even the persistence of the tooth on the arch. The WHO study offers information about the prevalence of those lesions and the treatment needs, orienting on the prophylactic measures and therapy. The study evaluated 10,415 patients, revealing some deficiencies in the interfering of the evolution of those lesions. The most affected teeth were the inferior canines and incisors and the superior third molars. The study recommends a focused prophylaxis concerning also the elderly people. **Key words**: ROOT CARIES, PREVALENCE

Boala carioasă este cea mai frecventă patologie dentară, interesarea suprafeţelor radiculare fiind a doua ca impact. Leziunile carioase radiculare au o etiologie pluri-factorială, factorul principal incriminat fiind expunerea cementului dentar, datorită recesiunii gingivale fiziologice sau senile sau bolii parodontale preexistente. Evoluţia acestor leziuni poate compromite rapid vitalitarea şi chiar persistenţa dintelui pe arcadă motivând astfel cercetarea noastră axată pe frecvenţa şi impactul acestora în masa populaţională.

O astfel de cercetare necesitând un suport logistic şi o infrastructură impresionante prin dimensiuni şi capacitate de coordonare, a fost realizată în cadrul Centrului de Sănătate Orală Iaşi.

Culegerea datelor şi prelucrările statistice au fost realizate în perioada martie - octombrie 2003 şi s-a realizat pe baza unui *dosar de investigare* ce a urmărit următoarele aspecte : stare socio-economică, factori de mediu, antropologie, atitudine faţă de igiena şi patologia orală, stare generală de sănătate, parametrii de sănătate a sistemului stomatognat.

S-a folosit un program profesional de analiză - *STATISTICA 6.0.*

Lotul investigat a fost constituit din 10415 pacienţi, aparţinând unor diferite medii sociale, categorii de vârstă şi regiuni geografice.

Repartiţia pe grupe de vârste a lotului investigat a fost următoarea (tab. I).

Obţinerea datelor a avut la bază anamneza şi examenul clinic efectuate de către examinatori calibraţi.

Repartiţia pe sexe a lotului total relevă un procent de 41,19% bărbaţi şi 58,8% femei (tab. II).

TABELUL I

Repartiţia pe grupe de vârstă a lotului

Interval vârstă	**0-20**	**21-40**	**41-60**	**≥ 61**
Nr pacienţi	3471	3407	2220	1317

TABELUL II

Repartiţia pe sexe a lotului investigat

Total	**Barbaţi**	**Femei**
10415	4290	6125

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din totalul de 10415 de pacienţi investigaţi, 788 pacienţi au prezentat leziuni ale suprafeţelor radiculare. Dintre aceştia 331 (42%) sunt bărbaţi şi 457 (58%) femei (tab. III).

Raportat, însă, la lotul total de pacienţi investigaţi, unde proporţia femeilor intrate în sudiu este mai mare (6125, în comparaţie cu 4290 numărul bărbaţilor), se constată că incidenţa leziunilor la cele două sexe este asemănătoare, uşor mai mare în cazul bărbaţilor, neputându-se susţine ideea existenţei unei specificităţi.

Raportat la numărul total de pacienţi examinaţi, constatăm că doar 4,17% din cei cu vârste cuprinse între 0-20 ani prezintă leziuni radiculare, 7,45% dintre cei cu vârste între 21 şi 40 de ani, 11,21% dintre cei cu vârste între 41-60 ani şi 10,63% dintre cei cu vârste de 61 de ani şi peste (tab. IV). Procentul aparent scăzut pentru ultimul interval de vârstă se explică prin numărul crescut de edentaţii caracteristice acestei vârste (1).

Aceste procente trădează frecvenţa crescută a acestui tip de leziune, interesând toate categoriile de vârstă, dar mai ales etapa a 2-a de viaţă, sugerând existenţa unor factori etiologici potenţatori ai incidenţei şi evoluţiei acestor leziuni (2).

TABELUL III

Repartiţia pe sexe a pacienţilor cu leziuni radiculare

Total pacienţi	**Barbaţi 331**	**Femei 457**
788	42%	58%
10415	7,71%	7,46%

Asupra statusului dentar s-au făcut consemnări în cazul a 324590 unităţi odonto-parodontale, dintre care 176999 dinţi indemni şi 77311 absenţi, restul de 70280 prezentând diferite tipuri de leziuni, tratate sau netratate. Din cei 70280 dinţi cu leziuni, 29264 au prezentat leziuni carioase coronare, 1976 leziuni carioase radiculare, 18929 obturaţii, 497 sigilări şi 19614 erau acoperiţi cu coroane de înveliş (tab. V).

Reiese astfel existenţa unei afectări prin leziuni ale suprafeţelor radiculare netratate în procent de 3%, procent cu siguranţă mai mare dacă luăm în considerare faptul că această patologie poate fi uneori sursa terapiei protetice.

Studiind incidenţa cariilor radiculare la

TABELUL IV

Repartiţia pe intervale de vârstă şi sexe a pacienţilor cu leziuni radiculare

0-20 ani		**21-40 ani**		**41-60 ani**		**61 şi peste**		
0-10 ani	**11-20 ani**	**21-30 ani**	**30-40 ani**	**41-50 ani**	**51-60 ani**	**61-70 ani**	**71-80 ani**	**81 şi peste**
13	132	133	121	140	109	92	42	6
145 (4,17%)		254 (7,45%)		249 (11,21%)		140 (10,63%)		
M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	
73	72	99	155	96	153	63	77	

TABELUL V

Repartiţia tipurilor de leziuni şi restaurări

Dinţi cu leziuni	**Carii coronare**	**Carii radiculare**	**Obturaţii**	**Sigilări**	**Coroane înveliş**
70280	29264	1976	18929	497	19614

TABELUL VI

Repartiţia leziunilor radiculare la nivelul substructurilor odonto-parodontale (în procente)

1.1	**1.2**	**1.3**	**1.4**	**1.5**	**1.6**	**1.7**	**1.8**	**2.1**	**2.2**	**2.3**	**2.4**	**2.5**	**2.6**	**2.7**	**2.8**
3,6	5,3	10,6	5,7	6,6	4,6	4,1	11,1	3,5	5,4	9,8	6,0	6,5	4,3	4,0	10,4

3.1	**3.2**	**3.3**	**3.4**	**3.5**	**3.6**	**3.7**	**3.8**	**4.1**	**4.2**	**4.3**	**4.4**	**4.5**	**4.6**	**4.7**	**4.8**
12,8	15,5	17,3	9,3	6,8	5,4	4,6	8,9	10,9	12,5	15,9	9,3	6,8	5,1	5,1	8,8

TABELUL VII

Necesarul de tratament pentru substructurile odontale cu leziuni radiculare

Dinte	Nr. dinţi	Extracţie		Tratament pulpar		Obturaţie pe o suprafaţă		Fără tratament	
1.5	75	46	61,33%	6	8%	7	9,3%	0	0%
1.6	98	65	66,32%	6	6%	8	8,2%	1	1%
2.5	76	40	52,63%	7	9%	8	11%	5	6,6%
2.6	92	58	36,04%	5	5%	6	6,5%	3	3,3%
3.4	73	35	47,94%	9	12%	18	25%	1	1,4%
3.6	124	83	66,93%	11	9%	5	4%	0	0%
4.4	77	40	51,94%	5	6%	22	29%	3	3,9%
4.6	117	74	63,24%	11	9%	9	7,7%	4	3,4%

TABELUL VIII

Frecvenţa periajului dentar la pacienţii cu leziuni carioase radiculare

Frecvenţa periajului	0	1 dată	2 ori	>3 ori	neconsemnat
Nr. pacienţi	111	273	283	107	14
Procent	14,08	34,64	35,91	13,57	1,77

nivelul arcadei, s-a stabilit următoarea ierarhie în ordine descrescătoare a frecvenţei: 1.8, 1.3, 2.8, 1.5, 2.5, 2.4, 1.4, 2.2, 1.2, 1.6, 2.6, 1.7, 2.7, 1.1, 2.1 pentru maxilar şi 3.3, 4.3, 3.2, 3.1, 4.2, 4.1, 3.4, 4.4, 3.8, 4.8, 3.6, 4.7, 4.6, 3.7 pentru mandibulă (tab. VI).

S-a constatat o susceptibilitate deosebită la nivelul următoarelor unităţi odonto-parodontale: 3.3, 4.3, 3.2, 3.1, 4.2, 1.8, 4.1, 1.3, 2.8, frecvenţa raportată la leziunile carioase prezente la aceşti dinţi fiind de peste 10%.

Continuând studiul la nivelul acestor dinţi, am investigat necesarul de tratament indus de aceste leziuni, constatând că indicaţia terapeutică predominantă este extracţia (tab. VII). Cel mai adesea, peste 50% din dinţii cu leziuni radiculare trebuie extraşi (66,32% pentru 1.6, 66.93% pentru 3.6), manoperele conservative fiind indicate în 4% din cazuri pentru 3.6 sau 6,5% pentru 2.6. Aceste valori trădează o interceptare târzie a acestei patologii, când intervenţiile restaurative nu mai sunt posibile. Se demonstrează astfel necesitatea detectării acestor leziuni încă în etapele iniţiale de formare şi extinderea măsurilor profilactice spre aceste pierderi de substanţă (3). O explicaţie a frecvenţei acestor leziuni se găseşte în analiza frecvenţei periajului dentar efectuat de pacienţii din lotul considerat. Se constată ca aproape jumătate dintre aceştia nu au o igienă corespunzătoare, 14,08% dintre ei neefectuând periajul dentar nici măcar o dată pe zi, alţii, în proporţie de 34,64% efectuându-l o dată pe zi, ceea ce este absolut insuficient (tab. VIII).

Etiologia cariilor de suprafaţă radiculară este multifactorială, importanţă în apariţia acestor leziuni având igiena orală, alimentaţia şi tipul băuturilor consumate, afecţiunile sistemice şi medicaţia, restaurările existente, fumatul, gradul de adresabilitate către serviciile stomatologice etc, criterii evaluate prin ancheta OMS şi care fac subiectul unei alte cercetări(4,5).

Prin studiul nostru am dorit să scoatem în evidenţă gradul înalt de afectare prin carii radiculare a populaţiei investigate. Mărimea lotului şi amploarea studiului demonstrează importanţa acestor leziuni în sfera patologiei orale. Constatăm că leziunile carioase radiculare interesează preponderent caninii şi grupul incisiv mandibular, molarii de minte şi caninii maxilari.

Gravitatea acestor leziuni este rezultatul evoluţiei rapide şi intercepţiei tardive ce face imposibilă recuperarea substructurilor odontale, majoritatea dinţilor afectaţi necesitând extracţie. La vârste înaintate, se suprapun factori (aparate gnatoprotetice conjuncte şi amovibile) care induc şi accelerează evoluţia acestor leziuni (6).

Monitorizarea stării de sănătate orală a populaţiei este un instrument esenţial în fundamentarea politicii oficiale de sănătate orală (7). Natura şi rezultatele acestui studiu indică necesitatea reorientării cointeresate a specialistului spre aplicarea metodelor profilactice şi abordarea sistematică a grupelor de risc.

BIBLIOGRAFIE

1. Nicolau B, Srisilapanan P, Marcenes W. Number of teeth and risk of root caries.*Gerodontol* 2000 ; 17 (2) : 91-96.
2. Taboada AO, Mendoza NVM, Hernández PD, Martínez ZIA Prevalencia de caries dental en un grupo de pacientes de la tercera edad. *Rev ADM* 2000 ; 57 (5) : 188-192.
3. Fedele DJ, Sheets CG. Issues in the treatment of root caries in older adults. *J Esthet Dent* 1998 ; 10 (5) : 243-252.
4. Papas AS, Joshi A, Palmer CA, Giunta JL, Dwyer JT. Relationship of diet to root caries. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 61 (2) : 423S-429S.
5. Lăcătuşu Şt, Stoleriu S, Cotaie Gh. Aspecte morfopatologice ale cariilor de suprafaţă radiculară. *Medicina Stomatologică* 2004 ; 8 (1) : 43-46.
6. Steele JG, Walls AW, Murray JJ. Partial dentures as an independent indicator of root caries risk in a group of older adults.*Gerodontol* 1997 ; 14 (2) : 67-74.
7. Griffin SO, Griffin PM, Swann JL, Zlobin N. Estimating rates of new root caries in older adults. *J Dent Res* 2004 ; 83 (8) : 634-638.

NOUTĂŢI

CELULE CAJAL-LIKE IDENTIFICATE ÎN GLANDA MAMARĂ

Continuând preocupările pentru identificarea unor celule cu caracteristici fenotipice similare celulelor interstiţiale enterice Cajal, descrise pentru prima dată în 1892 şi a căror prezenţă a fost demonstrată până acum numai în organele cavitare, autorii raportează izolarea unor celule Cajal-like din stroma glandei mamare umane şi cultivarea lor in vitro. Studiul a fost realizat pe culturi celulare primare (obţinute din procesarea de fragmente de glandă mamară normală), examinate iniţial în microscopie cu contrast de fază sau după coloraţie vitală cu albastru metil. Populaţia celulară care a atras atenţia se caracterizează printr-un fenotip morfologic caracteristic : corp celular fuziform, triunghiular sau poligonal, din care pornesc prelungiri citoplasmatice foarte lungi şi subţiri, moniliforme. Imunofluorescenţa a demonstrat că aceste celule exprimă c-kit/CD117 şi vimentină, similar cu fenotipul cercetat şi in situ. Deoarece c-kit este supraexprimat în tumorile phyllodes, autorii pun în discuţie posibila interrelaţie dintre populaţia celulară Cajal-like cu localizare mamară şi patologia malignă mamară (Radu E, Regalia T, Ceafalan L, Andrei F, Creţoiu D, Popescu L.M. Cajal-type cells from human mammary gland stroma : phenotype characteristics in cell culture. *J Cell Mol Med* 2005 ; 9 (3) : 748-752).

Irina-Draga Căruntu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

EVALUAREA ACTIVITĂŢII BOLII CARIOASE CU AJUTORUL INDICELUI DE MICROCRISTALIZARE SALIVARĂ

Galina Pancu[1], Şt. Lăcătuşu[1], Irina Draga Căruntu[2], Gianina Iovan[1], Angela Ghiorghe[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Dentistică Conservativă : Cariologie
2 Disciplina de Histologie

EVALUATION OF CARIES ACTIVITY USING THE MICRO-CRYSTALLIZATION SALIVA INDEX (IMK) (Abstract) : The dental decay activity of a patient can be evaluated with the help of certain indirect signs that reveal the dental decay risk elements. The quantity, buffer capacity, inorganic components of the saliva are important in the pathogenesis of dental decay. The micro-crystallization saliva test (IMK) may represent an important criterion on whose basis one obtains an evaluation of the re-mineralization capacity of saliva. The purpose of this study consisted in the calculation of the IMK index on a lot of patients and its correlation to the type of dental decay activity. The study was conducted on a lot of 30 patients with ages between 18 and 45, nursed and examined every 6 months during 18 months. The attention was focused on the following parameters : the index of micro-crystallization (IMK) and the dental decay activity, calculated as rate of appearance of new dental lesions within 18 months. As a result of investigations, the authors observed the following correlations to dental decay activity : the patients with IMK=1÷0.6 did not have any new dental lesion, in the patients with IMK=0.6÷0.4 new dental lesions appeared within 12-18 months and in the patients with IMK=0.4÷0 new dental lesions appeared in less than 6 months after examination. The IMK index - indicator of the re-mineralization capacity of saliva, may be evaluated using a relatively simple methodology, accessible and at a moderate price. Research pointed out that this index may be an useful instrument when evaluating the dental decay susceptibility of patients, contributing to the identification of the dental decay risk and consecutively to the choice of individualized prophylactic and therapeutic procedures. **Key words** : MICRO-CRYSTALLIZATION, SALIVA, RE-MINERALIZATION, DENTAL DECAY ACTIVITY

Carioactivitatea unui pacient poate fi evaluată cu ajutorul unor semne indirecte ce semnalează anumiţi factori de risc cariogeni (1,2,3). Din multitudinea metodelor de analiză a cariosusceptibilitaţii, deosebit de importante sunt cele ce pot caracteriza interrelaţiile din cadrul sistemului "salivă - placă bacteriană - smalţ", sistem ce reprezintă o verigă importantă în patogeneza cariei dentare (4,5).

Importanţa calităţilor salivei în prevenirea şi stoparea evoluţiei procesului carios (cantitatea, capacitatea tampon, conţinutul în componente anorganice) este susţinută de rezultatele a numeroase studii clinice şi experimentale (6,7,8,9,10). S-a demonstrat că există o corelaţie între capacităţile remineralizatoare ale salivei şi tipul de structură ce rezultă în urma cristalizării unei picături din saliva nestimulată, aplicată pe o lamelă de sticlă şi studiată la microscop (11). La pacienţii cu o carioactivitate redusă, în

93,5% din cazuri tipul de microcristalizare prezintă un aspect «arborescent» sau în «ferigă», cu tendinţă de distribuire dinspre centrul spre exteriorul picăturii de salivă. La pacienţii cu o carioactivitate crescută, în 87% din cazuri această structură este absentă sau foarte slab reprezentată, iar saliva formează fie un *conglomerat de cristale*, fie câteva *cristale repartizate singular* în tot câmpul vizual (uneori sub formă de cristale aciforme singulare) sau cu tendinţă de grupare spre periferia picăturii de salivă.

Cercetările ulterioare au semnalat faptul că picătura de salivă, aplicată pe sticlă, poate fi interpretată din punct de vedere al dimensiunii microcristalizării - IMK (indice de microcristalizare) (12). Rezultatele acestui test pot reprezenta un criteriu pe baza căruia se poate evalua capacitatea remineralizatoare a salivei (13).

Scopul studiului nostru a constat în calcularea indicelui IMK la un grup de pacienţi şi corelarea acestui indice cu tipul de activitate carioasă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost realizat pe un număr de 30 de pacienţi cu vârste cuprinse între 18 şi 45 de ani, care au fost dispensarizaţi şi evaluaţi din 6 în 6 luni pe o perioadă de 18 luni, în cadrul Disciplinei de Cariologie, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F. Iaşi. Au fost urmăriţi următorii parametri :

- indicele de microcristalizare (IMK) ;
- carioactivitatea, calculată ca rata de apariţie a leziunilor carioase noi, timp de 18 luni.

Pentru fiecare pacient s-au colectat 0,5 ml salivă nestimulată care a fost aplicată pe o lamelă de sticlă. Preparatul astfel obţinut a fost uscat timp de 30 de minute la termostat, la o temperatură de +37°C. Ulterior, lamele au fost studiate la microscop (Nikon Eclipse E 600), peste imaginea obţinută fiind aplicată, cu ajutorul software-ului Lucia Net, o grilă de puncte care a permis efectuarea măsurătorilor. Cele mai sugestive imagini au fost preluate şi arhivate. Indicele IMK a fost calculat conform formulei (10) :

$$\mathrm{IMK} = \frac{\text{numarul de puncte ale grilei de numarare proiectate pe cristale}}{\text{numarul total de puncte ale grilei de numarare proiectate pe toata picatura de saliva}}$$

Semnificaţia IMK a fost apreciată astfel :

- IMK = 1 ÷ 0.6 indică un nivel de microscristalizare crescută ;
- IMK = 0.6 ÷ 0.4 indică un nivel de microcristalizare medie ;
- IMK = 0.4 ÷ 0 indică o microcristalizare scăzută.

Stabilirea tipului de activitate carioasă specific fiecărui individ s-a realizat urmărind rata de apariţie a leziunilor carioase noi timp de un an. Astfel :

- carioactivitatea scăzută corespunde

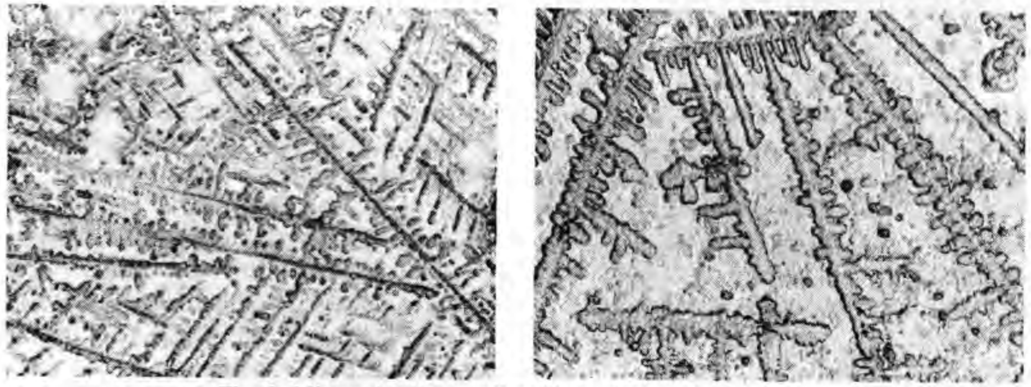


Fig. 1. Microcristalizare salivară la pacient cu IMK crescut

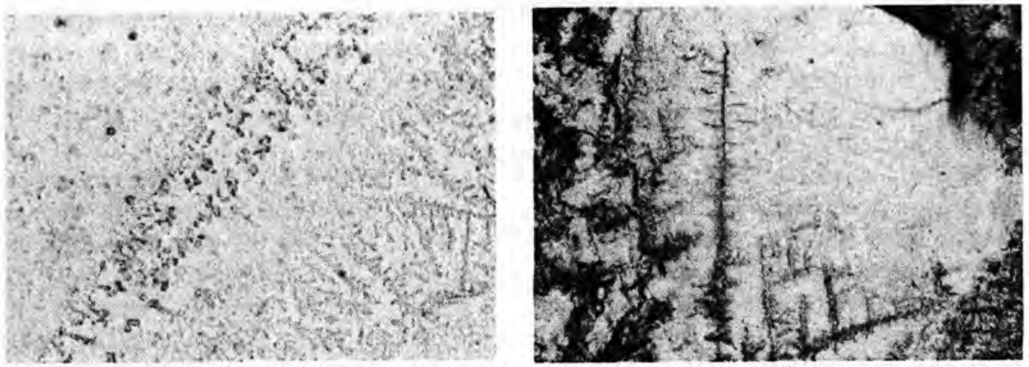


Fig. 2. Microcristalizare salivară la pacient cu IMK mediu

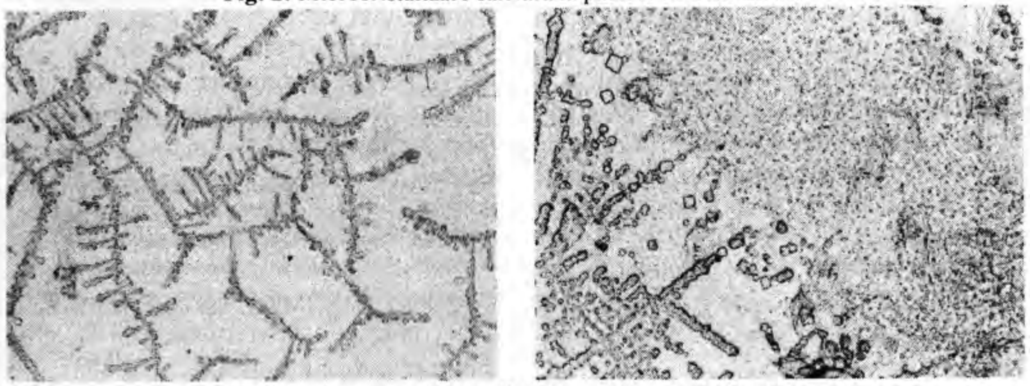


Fig. 3. Microcristalizare salivară la pacient cu IMK scăzut

absenţei leziunilor carioase nou apărute timp de un an;

- carioactivitatea medie corespunde apariţiei a 1-3 leziuni noi într-un an;
- carioactivitatea mare este reflectată prin apariţia, în ultimul an, a patru sau mai multor carii noi.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analiza calitativă a microcristalizării salivare la pacienţii examinaţi a relevat faptul că tipurile de microcristalizare se încadrau în una din următoarele forme: ramificată, fulg sau floare de muşeţel, puncte multiple, microreţea, formaţiuni ovalare sau cubice, conglomerat de lamele cu forme şi contraste diferite, combinaţii din cele enumerate mai sus.

Edificatoare, pentru ilustrarea morfologiei microcristalizării, cu aspecte de microcristalizare combinată, sunt următoarele trei exemple:

- pacient cu IMK crescut (0,90), prezentând cristale sub formă de dendrite bine reprezentate, cu ramurile principale lungi în număr semnificativ, repartizate uniform, paralele între ele şi ramuri secundare realizând terminaţii moniliforme şi cristale ovalare (fig. 1);
- pacient cu IMK mediu (0,58), prezentând în asociere: microdispersie (puncte multiple), cristale ovalare şi cubice, reţea cu ramuri fine, comparabile cu o „schiţă de feriga" şi cristale acilare, în "ac de brad" (fig. 2);
- pacient cu IMK scăzut (0,18), prezentând : cristale tip dendrită cu ramuri principale scurte şi strâmbe şi ramuri secundare foarte rare, repartizate neuniform şi răsucite, cu terminaţii în măciucă; microdispersie cu puncte multiple şi cristale poliedrice, cubice şi ovalare (fig. 3).

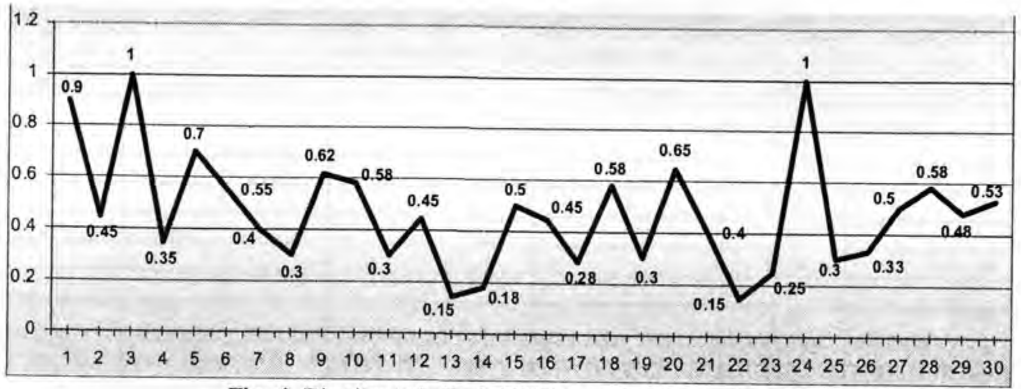


Fig. 4. Distribuţia Indicelui IMK la pacienţii examinaţi.

TABELUL I

Variaţii ale numărului de pacienţi în funcţie de IMK.

Microcristalizare crescută	**Microcristalizare medie**	**Microcristalizare scăzută**
IMK : 1 ÷ 0.6	IMK : 0.6 ÷ 0.4	IMK : 0.4 ÷ 0
1.IMK = 0.9	1.IMK = 0.45	1.IMK = 0.35
2.IMK = 1.0	2.IMK = 0.55	2.IMK = 0.30
3.IMK = 0.7	3.IMK = 0.4	3.IMK = 0.30
4.IMK = 0.62	4.IMK = 0.58	4.IMK = 0.15
5.IMK = 0.65	5.IMK = 0.45	5.IMK = 0.18
6.IMK = 1	6.IMK = 0.5	6.IMK = 0.28
	7.IMK = 0.45	7.IMK = 0.30
	8.IMK = 0.58	8.IMK = 0.15
	9.IMK = 0.4	9.IMK = 0.25
	10.IMK = 0.5	10.IMK = 0.30
	11.IMK = 0.58	11.IMK = 0.33
	12.IMK = 0.48	
	13.IMK = 0.53	
Total : 6 pacienţi	Total : 13 pacienţi	Total : 11 pacienţi

Distribuţia indicilor IMK este ilustrată în graficul din fig. 4.

Gruparea pacienţilor în funcţie de potenţialul remineralizator salivar exprimat prin valoarea indicelui IMK este ilustrată în tabelul I.

Valorile IMK au indicat faptul că la aproape jumătate din lotul supus studiului (13 pacienţi) a existat o microcristalizare medie, la 11 pacienţi – o microcristalizare scăzută şi numai la 6 pacienţi – o microcristalizare crescută.

Rata de apariţie a leziunilor noi este ilustrata în tabelul II.

Din totalul de 71 de leziuni noi apărute în decurs de un an, am constatat că 42.3% au apărut în intervalul12-18 luni, 32,4% în intervalul 6-12 luni, iar 25,3% în intervalul 0 - 6 de luni de la începerea studiului.

În urma investigaţiei realizate, am observat următoarele corelaţii cu activitatea carioasă (fig. 5):

- la pacienţii cu IMK = 1 ÷ 0.6 nu a apărut nici o leziune carioasă nouă, ceea ce

TABELUL II

Rata de apariţie a leziunilor noi

Pacient	IMK	La 6 luni	La 12 luni	La 18 luni	Total
1	0.9	–	–	–	0
2	0.45	–	1	–	1
3	1	–	–	–	0
4	0.35	1	1	2	4
5	0.7	–	–	–	0
6	0.55	–	–	1	1
7	0.4	–	1	1	2
8	0.3	1	1	2	4
9	0.62	–	–	–	0
10	0.58	1	1	2	4
11	0.3	1	2	1	4
12	0.45	–	1	1	2
13	0.15	1	1	2	4
14	0.18	2	1	1	4
15	0.5	–	1	1	2
16	0.45	1	–	1	2
17	0.28	1	1	2	4
18	0.58	–	1	1	2
19	0.3	2	1	1	4
20	0.65	–	–	–	0
21	0.4	1	1	1	3
22	0.15	2	2	1	5
23	0.25	1	1	2	4
24	1	–	–	–	0
25	0.3	1	1	2	4
26	0.33	1	1	2	4
27	0.5	–	1	–	1
28	0.58	–	1	1	2
29	0.48	1	1	1	3
30	0.53	–	–	1	1
Total		18	23	30	71

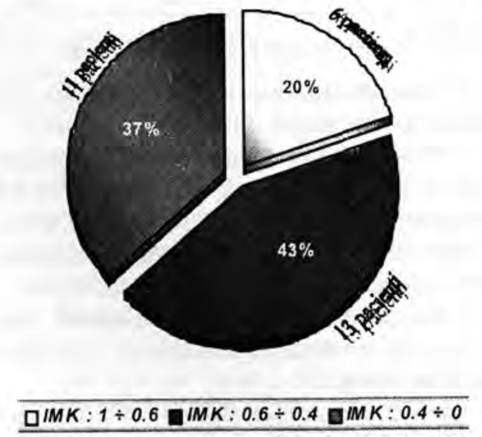


Fig. 5. Activitatea carioasă în funcţie de IMK

indică o carioactivitate scăzută sau compensată.

- la pacienţii cu indice IMK = 0.6 ÷ 0.4, au apărut leziuni carioase noi în perioada de 6 luni-un an, ce demonstrează o carioactivitate subcompensată.
- la pacienţii cu indice IMK = 0.4 ÷ 0, leziunile carioase noi au aparut într-un interval mai mic de 3 luni de la examinare, ceea ce indică o carioactivitate crescută.

CONCLUZII

Indicele IMK - indicator al capacităţii de remineralizare al salivei poate fi evaluat printr-o metodologie relativ simplă, accesibilă şi necostisitoare. Cercetările efectuate au evidenţiat faptul că acest indice poate constitui un instrument util în evaluarea cariosusceptibilităţii pacienţilor, contribuind la stabilirea riscului cariogen şi, consecutiv, la alegerea protocolului profilactic şi terapeutic individualizat al pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Levato CM. Caries management: a new paradigm. *Compend Contin Educ Dent* 2005; 26 (6A Suppl): 448-454.
2. Fejerscov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral helth care. *Caries Research* 2004; 38: 182-191.
3. Brathall D, Hansel Petersson G. Cariogram - a model for a multifactorial disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33 (4): 56-64.
4. Scully C, Felix DH. Oral medicine -update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J* 2005; 199 (7): 423-427.
5. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005; 33 (3): 222-233.
6. Pearce EIF. Salivary inorganic and physical factors in the etiology of dental caries and their role in prediction. In : Johnson NW editor. *Risk Markers for Oral Diseases*. vol. 1. *Dental caries*. Cambridge: University Press, 1991, 358-376.
7. Lenander-Lumikari M, Loimaranta V. Saliva and dental caries. *Adv Dent Res* 2000; 14: 40-47.
8. Lendenmann U, Grogan J, Oppenheim FG. Saliva and dental pellicle - a review. *Adv Dent Res* 2000; 14: 22-28.
9. Rudney JD. Saliva and dental plaque. *Adv Dent Res* 2000; 14: 29-39.
10. Iijima Y, Tacagi O, Ruben J, Arends J. In vitro remineralization of in vivo and in vitro formed enamel lesions. *Caries Res* 1999; 33: 206-213.
11. Leus PA, Borovschii EV. *Caries zubov*. Moscva: Izdatelistvo Mediţina, 1979, 256-258.
12. Cureachina NV, Savelieva NA. *Stamatologiceskaia prafilactica*. Moscva: Izdatelistvo NGMA, 2005, 62-86.
13. Cuzimina ĂM. *Prafilactica zubnîh boleznei*. Moscva: Izdatelistvo Tonga Print, 2001, 103-107.

NOUTĂŢI

EFECTUL INHIBITOR AL CIMENTURILOR IONOMERE DE STICLĂ ASUPRA BACTERIILOR CARIOGENE

Autorii studiului au evaluat activitatea antibacteriană a trei cimenturi ionomere de sticlă asupra *S. mutans*, *S. Sobrinus*, *L. acidophilus* şi *A. viscosus*, utilizând testul de difuziune în agar şi o soluţie de clorhexidină 0,2% ca martor. Rezultatele au arătat următoarea secvenţă de activitate antibacteriană: Vitrebond (independent de modul de activare) > 0,2%clorhexidină > Ketac Molar > Fuji IX, confirmând efectul antibacterian semnificativ al cimenturilor ionomere de sticlă. Deosebit de interesant este faptul că cimentul modificat cu răşină prezintă cel mai important efect antibacterian împotriva S. mutans şi S. sobrinus, independent de modul de activare. Efectul a fost chiar mai mare decât în cazul clorhexidinei, în timp ce efectul asupra A. viscosus a fost similar cu cel al soluţiei antiseptice, iar fotoactivarea a diminuat eficienţa în cazul L. acidophilus (Duque C, Negrini T de C, Hebling J, Spolidorio DM. Inhibitory activity of glass-ionomer cemments on cariogenic bacteria. *Oper Dent* 2005; 30 (5): 636-640).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

DISTRIBUŢIA MORFOTIPURILOR ANAEROBE ÎN PLACA SUBGINGIVALĂ ASOCIATĂ BOLII PARODONTALE

Cătălina Suzana Stîngu[1], Tatiana Turcu[1], Şt. Dimitriu[2], Florentina Alexa[3], Daniela Archip[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Microbiologie
2 Clinica de Boli Infecţioase
3 Cabinet stomatologic individual

THE DISTRIBUTION OF ANAEROBIC MORPHO-TYPES IN SUB GINGIVAL PLAQUE ASSOCIATED WITH PERIODONTAL DISEASE (Abstract): The authors' goal has been to establish the distribution of anaerobic morpho-types in sub gingival plaque collected from patients with periodontal disease. The study included 26 patients. Samples of sub gingival plaque were transported in thioglycolate broth. The authors did Gram stains and culture on three types of media. The plates were incubated at 37°C in anaerobic atmosphere for 5-7 days. From colonies with growth of at least +2 Gram stains and tolerance to oxygen were studied. The authors isolated 156 strains (an average of 6 strains per patient). 134 strains were anaerobic bacteria. Anaerobic morpho-types were distributed as follows: 70.01% - gram negative bacilli, 11.19% - gram positive cocci, 10.44% - gram negative cocci, 8.20% gram positive bacilli. Gram negative anaerobic bacilli were present in all samples and in 80% cases they were associated with other bacteria. **Key words**: PERIODONTAL DISEASE, ANAEROBIC BACTERIA

Boala parodontală a fost clar asociată cu placa subgingivală încă de la începutul secolului trecut, considerându-se că este consecinţa acumulării plăcii şi a diminuării răspunsului imun, precum şi a creşterii susceptibilităţii odată cu vârsta. Pentru a explica tranziţia de la sănătate la boală au fost formulate mai multe teorii: nespecifică, respectiv specifică a plăcii şi teoria ecologică (1,2,3). Placa bacteriană asociată bolii parodontale conţine 100-300 straturi în care bacteriile se aranjează în funcţie de metabolism şi toleranţa la oxigen. Se găsesc în număr mare coci şi bacili gram negativi anaerobi (4).

Scopul studiului a fost de a stabili distribuţia morfotipurilor anaerobe în placa bacteriană subgingivală recoltată de la pacienţi cu boală parodontală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost realizat prospectiv pe un lot de 26 de pacienţi (14 bărbaţi şi 12 femei) cu o vârsta medie de 38,95 ani, proveniţi din 2 cabinete stomatologice individuale. Clinic şi radiologic 22 de pacienţi au fost diagnosticaţi cu parodontită cronică, 2 cu parodontită agresivă şi alţi 2 cu gingivită cronică.

După îndepărtarea plăcii supragingivale am recoltat de la fiecare pacient, cu ajutorul unei chiurete sterile, probe de placă subgingivală. Am introdus probele într-un mediu de transport reducător (bulion thioglicolat cu resazurină, lot 774220501, bioMerieux). Prelucrarea probelor a fost făcută în maximum 30 de minute de la recoltare. Direct din mediul de transport am efectuat:

- frotiuri colorate Gram
- însămânţarea a 100 μl din probă pe medii de cultură adecvate pentru cultivarea bacteriilor anaerobe.

Am folosit următoarele medii de cultură:

- Schadler cu 5% sânge de berbec (SCS-bioMerieux) - mediu neselectiv ce permite creşterea tuturor bacteriilor anaerobe
- Schadler cu 5% sânge de berbec, neomicină, vancomicină (SNVS-bioMerieux) - mediu selectiv pentru bacilii gram negativi anaerobi
- TSBV - tripticaza soia cu bacitracină şi vancomicină

Controlul de calitate al mediilor SCS şi SNVS a fost făcut cu *Bacteroides fragilis* ATCC 25285, *Clostridium perfringens* ATCC 13124, *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586, *Peptostreptococcus anaerobius* ATCC 27337 în laboratoarele bioMerieux, Franţa. Am incubat plăcile însămânţate la 37°C în anaerobioză (ANAGenBox, GenboxAnaer, bioMerieux) pentru 7 zile. Din coloniile cu creştere de cel puţin +2 am efectuat frotiuri colorate Gram. Am verificat de asemenea toleranţa la oxigen a acestora.

REZULTATE

De la cei 26 de pacienţi au fost izolate 156 de tulpini bacteriene (în medie 6 tulpini per pacient) din care 134 (85,89%) tulpini au fost strict anaerobe. Distribuţia morfotipurilor anaerobe raportată la numărul total de tulpini este prezentată în tabelul I.

TABELUL I
Morfotipurile anaerobe izolate din placa bacteriană subgingivală a pacienţilor din lotul studiat

Morfotipuri anaerobe	Tulpini (nr./%)
Bacili gram negativi	94 (70,01)
Bacili gram pozitivi	11 (8,20)
Coci gram pozitivi	15 (11,19)
Coci gram negativi	14 (10,44)
Total	134 (100)

Distribuţia morfotipurilor anaerobe raportată la numărul de pacienţi studiaţi este prezentată în tabelul II.

Bacilii gram negativi au fost izolaţi în toate cazurile, în medie fiind izolate 3,61 tulpini de la fiecare pacient. Examenul microscopic al frotiurilor colorate Gram a evidenţiat polimorfismul acestora. În aceeaşi probă au putut fi observaţi bacili gram negativi scurţi, groşi, forme cocobacilare precum şi filamente. În majoritatea cazurilor (88,46%) morfotipurile anaerobe au fost asociate.

DISCUŢII

Boala parodontală este multifactorială, factorul dominant fiind cel microbian. Bacilii gram negativi anaerobi (*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Tannerella*) sunt consideraţi agenţii etiologici ai bolii parodontale (5). Identificarea microorganismelor patogene este dificilă, laborioasă, costisitoare şi durează mult.

Lotul de 26 pacienţi studiat a fost unul adult (vârsta medie - 38,95 ani), repartiţia pe sexe fiind aproximativ egală (14 bărbaţi, 12 femei). 2 femei au avut gingivită cronică, alţi 2 pacienţi au fost diagnosticaţi cu parodontită agresivă iar restul de 22 pacienţi cu parodontită cronică. În toate cazurile la examenul direct microscopic am observat bacili gram negativi polimorfi în număr mare. În cinci cazuri am observat prezenţa coagregării bacteriene dintre coci gram pozitivi şi filamente gram negative, formând aşa numitul aspect de „ştiulete de

TABELUL II
Distribuţia morfotipurilor anaerobe izolate raportată la numărul de pacienţi studiaţi

Morfotipuri anaerobe	Pacienţi la care a fost observat morfotipul (nr./%)
Bacili gram negativi	26 (100)
Bacili gram pozitivi	7 (26,92)
Coci gram pozitivi	11 (42,30)
Coci gram negativi	13 (50)

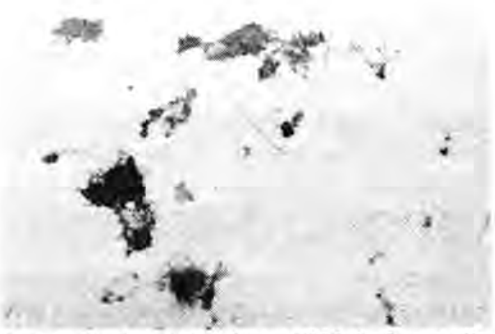


Fig. 1. Frotiu colorat Gram (1000x) efectuat din placa bacteriană a pacientului B.A. arătând celule inflamatorii,bacili gram negativi polimorfi

porumb". Aceste coagregări stau la baza formării biofilmului matur (4). Examenul microscopic direct al plăcii subgingivale a adus informaţii importante despre prezenţa în placa subgingivală a celulelor inflamatorii şi a diverselor morfotipuri bacteriene, având deci rol în confirmarea diagnosticului clinic şi radiologic (fig. 1).

Cultivarea pe trei medii a fost făcută cu scopul de a încerca izolarea a cât mai multor bacterii componente ale plăcii. Am izolat în mdie de la fiecare pacient 6 tulpini bacteriene. Studiile din literatură ce folosesc acelaşi protocol de lucru au izolat în medie 6,5-7,7 bacterii per probă (6).

Procentul tulpinilor anaerobe izolate a fost de 88,95% din care peste 70% au fost bacili gram negativi strict anaerobi. Aceste procente sunt asemănătoare cu cele menţionate în literatura străină şi anume: 90% floră anaerobă din care 75% bacili gram negativi (1,7).

Studiile ultimilor ani au ajuns la concluzia că flora plăcii subgingivale variază de la un individ la altul, membrii aceleaşi comunităţi, precum şi de la o regiune geografică la alta (8). De aici necesitatea unor studii microbiologice ale plăcii bacteriene subgingivale şi în regiunea noastră. Studiul de faţă a prezentat cu ajutorul unor metode accesibile unui laborator clinic şi în condiţiile unui cost scăzut o evaluare primară a florei bacteriene subgingivale recoltată de la pacienţii cu boală parodontală. Relaţia cost beneficiu nu justifică întotdeauna identificarea până la nivel de specie şi testarea sensibilităţii la antibiotice.

CONCLUZII

De la cei 26 de pacienţi au fost izolate 156 de tulpini bacteriene (în medie 6 tulpini per pacient) din care 134 (85,89%) tulpini au fost strict anaerobe. Bacilii gram negativi strict anaerobi au fost izolaţi de la fiecare pacient (în medie 3,19 tulpini per pacient) şi au reprezentat mai mult de 70% din anaerobii izolaţi. Prezenţa lor în număr mare confirmă diagnosticul clinic. Au fost urmaţi ca frecvenţă de cocii gram pozitivi şi cei gram negativi. În majoritatea cazurilor morfotipurile anaerobe au fost asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Carranza F. *Clinical Periodontology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
2. Loesche WJ. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev* 1976; 9: 63-107.
3. Mombelli A. Antimicrobial agents in periodontal prevention, therapy and maintenance: GABA forum 2002. *Oral Dis* 2003; 9 (sl): 5.
4. Sbordone L, Bortolaia C. Oral microbial biofilms and plaque related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Invest* 2003; 7: 181-188.
5. Topley W. Microbiology and microbial infections. www.topleyonline.com, 2002.
6. Leung WK, Yau JYY, Jin JL et al. Subgingival microbiota of renal transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18 (1): 37-47.
7. Ross PW, Holbrook WP. *Clinical and Oral Microbiology*. Oxford: Blackwell Scientific, 1984, 89-101.
8. Sanz M, van Winkelhoff AJ, Herrera AJ. Et al. Differences in the composition of the subgingival microbiota of two periodontitis populations of different geographical origin. A comparison between Spain and the Netherlands. *Eur J Oral Sci* 2000; 108: 383-392.

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

CERCETĂRI PRIVIND CARACTERIZAREA UNOR DERMOPREPARATE CU EXTRACT DE *ALLIUM CEPA* L.

Eliza Gafiţanu[1], Gabriela Tătărîngă[2], Cristina Ghiciuc[3], Cătălina Elena Lupuşoru[3], Monica Hăncianu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Tehnologie farmaceutică
2 Disciplina de Chimie organică
4 Disciplina de Farmacognozie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Farmacologie

RESEARCH CONCERNING THE CHARACTERIZATION OF *ALLIUM CEPA* BASED OINTMENTS (Abstract): Three topical formulae with *Allium cepa* L. extract 30% (w/w) were studied for the evaluation of their release profiles of flavonoids and for their potency on experimental wounds on mice. The rates of release were performed under occluded conditions using cellulose acetate membrane. Data obtained from the *in vitro* release show that the gel formula F1 is the most efficient in the membrane diffusion process. The rate of wound healing was assessed by the contracting ability and the period of epithelization. The most important effect in the contracting ability was noticed in the case of F2 formula. **Key words**: *ALLIUM CEPA*, EXTRACT, OINTMENT, WOUND HEALING, DIFFUSION

În medicina tradiţională, sunt binecunoscute cataplasmele sau compresele cu ceapă zdrobită sau coaptă care se aplică pe furuncule, degerături, plăgi infectate, eczeme şi cheloizi. Acţiunea de vindecare se obţine prin intervenţia numeroaselor substanţe active existente în ceapă cu proprietăţi antiinflamatoare, analgezice, emoliente şi cicatrizante (1).

Pornind de la datele oferite de medicina vernaculară, s-a studiat posibilitatea realizării unui extract fluid din bulbii proaspeţi ai speciei *Allium cepa* L, extractul fluid (EC1) fiind caracterizat din punct de vedere al conţinutului în flavone, acizi polifenolcarboxilici, sulf, acizi tritepenici şi aminoacizi, principii active cu rol important în fenomenul de epitelizare (2).

Multitudinea proceselor implicate in cicatrizare explică de ce, in practica medicală, cu toate eforturile chirurgicale şi terapeutice este foarte greu să se obţină o cicatrizare perfectă. În plus, medicamentele topice utilizate astăzi în terapie pentru acţiunea cicatrizantă şi reepitelizantă sunt destul de reduse ca număr. Caracterizarea acestor preparate necesită cunoaşterea factorilor care influenţează modul de eliberare a substanţelor active din excipient, în vederea penetrării în diferite straturi ale epidermei (3,4).

Cercetarea întreprinsă a avut ca scop realizarea unor dermopreparate a căror formulare diferă prin natura excipientului în care s-au inclus substanţele active. Principiul activ urmărit a fost reprezentat de flavonele existente în extractul EC1. Astfel, etapa următoare formulării şi preparării celor trei produse semisolide o reprezintă determinarea cineticii de eliberare a flavonelor conţinute în dermopreparate.

Cercetarea acţiunii cicatrizante a preparatelor respective va permite în final o corelare a modului de eliberare *in vitro* a flavonelor, compuşi cu potenţial cicatrizant.

MATERIAL ŞI METODĂ

Realizarea dermopreparatelor. Preparatele realizate conţin extractul fluid (EC1), uree şi alantoină, incluse în baze de unguent diferite: hidrogel de carbomer 940 (F1), bază emulsie tip U/A (F2) şi bază emulsie tip A/U (F3) (tab. I). Formulările s-au comparat cu martorii M1, M2 şi M3, reprezentaţi de bazele de unguent care conţin aceleaşi componente, cu excepţia extractului EC1.

Bazele de unguent au fost preparate conform specificaţiilor din FR X şi F. Europeană, incluzând extractul EC1 şi ureea sub formă de soluţie (în faza apoasă a preparatelor), iar alantoina a fost încorporată sub formă de suspensie (5,6).

Studiul cineticii de eliberare in vitro a flavonelor din EC1 inclus în dermopreparate. S-a utilizat dispozitivul Enhancer cell condiţiile de lucru fiind următoarele: membrană semisintetică din acetat de celuloză, mediu receptor: alcool : apă (1 : 2 V/V), volum utilizat 50 mL, temperatura 32^{0}C, suprafaţa de cedare: 1.76 cm^2.

TABELUL I

Formulările preparatelor cu EC1

Ingredient	F1	F2	F3
Extract EC1	11,0 g	9 g	25 g
Uree	1,8 g	1.5 g	4 g
Alantoină	0,4 g	0.3 g	0.8 g
Glicerol	1,5 g	-	-
Carbomer 940	0,3 g	-	-
Soluţie conservantă	21,0 g	7,2 g	12 g
Trolamină	0.5 g	-	-
Alcool cetilic	-	7 g	-
Parafină lichidă	-	2,5 g	24 g
Vaselină	-	1.5 g	-
Polisorbat 80	-	1.0 g	-
Lanolină	-	-	8.5 g
Ceară de albine	-	-	4 g
Colesterol	-	-	3.5 g

Determinarea flavonoidelor s-a realizat folosind metoda spectrofotometrică (prin complexare cu $AlCl_3$), absorbanţele soluţiilor de analizat, precum şi a celor din scările etalon fiind măsurate la un Spectrofotometru UV-VIS V-550 Jasco, cuve de cuarţ de 1 mL, $\lambda = 430$ nm (5).

Studiul acţiunii cicatrizante s-a efectuat pe şoareci albi, masculi, cu greutate de 20-25 g; au fost respectate cerinţele Comunităţii Europene privind experimentele cu animalele de laborator. Şoarecii au fost distribuiţi în 7 loturi a câte 6 animale cu acces liber la apă şi hrană.

Loturile au fost împărţite astfel:

- Lotul M, lotul martor netratat;
- Lotul M1, M2 şi M3, loturile tratate cu unguentele ce nu conţin EC1;
- Lotul F1, F2 şi F3, loturile tratate cu unguentele ce conţin EC1.

Animalele au fost anesteziate cu eter etilic şi apoi au fost epilate în regiunea dorso-lombară. Lezarea cutanată s-a realizat în condiţii de asepsie prin efectuarea unei incizii superficiale de circa 2 cm cu ajutorul unui bisturiu (7). Dimensiunile cicatricelor s-au măsurat cu ajutorul unui şubler imediat după realizarea acesteia (ziua 0) şi apoi în zilele a 2-a, a 4-a şi a 6-a.

Probele au fost aplicate local (aproximativ 50 mg), o dată pe zi, dimineaţa, începând din a doua zi după efectuarea inciziei.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Cinetica de eliberare a compuşilor flavonici din dermopreparatele F1, F2 şi F3 este redată în figura 1.

Analiza datelor ne indică diferenţe în procesul de cedare *in vitro* a flavonelor, dependent de vehicul, sugerând că alegerea bazei de unguent este foarte importantă pentru a obţine un profil de cedare corespunzător. În condiţiile experimentale se constată o cedare mare a flavonelor în cazul formulei F1, cu o compoziţie exclusiv hidrofilă.

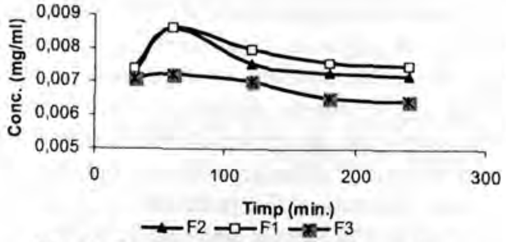


Fig. 1. Profilul de eliberare a compuşilor flavonici din formulările

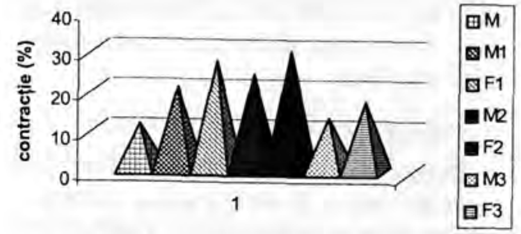


Fig. 2. Contracţia inciziei la 6 zile după tratamentul topic

TABELUL II

Lungimea inciziei animalelor de experienţă după aplicarea topică a preparatelor

	Dimensiunea inciziei (cm)			
lot	**ziua 0**	**ziua 2**	**ziua 4**	**ziua 6**
M	2.12 ± 0.15	2.03± 0.14	1.95± 0.13	1.87 ± 0.11
M1	2.02 ± 0.07	1.88± 0.13	1.78± 0.13	1.6 ± 0.1
F1	2.1 ± 0.14	1.97± 0.16	1.8± 0.12	1.52 ± 0.16
M2	2 ± 0.06	1.9± 0.08	1.73± 0.07	1.52 ± 0.07
F2	2.03 ± 0.09	1.87± 0.11	1.68± 0.07	1.42 ± 0.07
M3	2 ± 0.1	1.92± 0.11	1.88± 0.07	1.73 ± 0.07
F3	2.12 ± 0.19	1.97± 0.22	1.88± 0.21	1.75 ± 0.21

În formula F2, existenţa unei faze lipofile determină o partiţie a flavonelor între cele două faze, ceea ce înseamnă o uşoară scădere a cantităţii de substanţă disponibilă pentru traversarea membranei, fenomen mai evident în cazul formulei F3.

În vederea evaluării potenţialului cicatrizant al dermopreparatelor testate, a fost urmărită evoluţia inciziei pe perioada experimentului şi apariţia unor posibile infecţii. A fost apreciată contracţia inciziei (fig. 2) prin comparaţie cu dimensiunea cicatricei din momentul iniţial.

În tabelul II sunt prezentate valorile medii ale evoluţiei în timp a dimensiunii cicatricei de la nivel cutanat dorsal.

Rezultatele obţinute indică pentru dermopreparatele F1, F2 şi F3 o acţiune cicatrizantă mai bună comparativ cu martorii corespunzători. Acest rezultat se datorează prezenţei în extractul EC1 (din probele F1, F2 şi F3) a flavonoidelor, derivaţilor organici cu sulf şi a acidului oleanolic, compuşi ce manifestă o acţiune benefică în procesul de refacere a ţesutului epitelial.

Acţiunea favorabilă în fenomenul cicatrizării este susţinută şi de efectul antimicrobian demonstrat al extractului EC1(2).

În cadrul dermopreparatelor studiate, se distinge formula F2 (unguent tip emulsie U/A), cu un raport echilibrat fază lipofilă-hidrofilă, fapt confirmat de datele din literatură, conform cărora acţiunea optimă a ureei este favorizată şi de prezenţa unei faze lipofile. Compoziţia acestei formulări este optimă atât pentru acţiunea cicatrizantă a fitocomplexului din extractul de *Allium cepa*, cât şi pentru acţiunea ureei şi a alantoinei.

În cazul formulării F3, baza de unguent A/U permite o cicatrizare mai înceată, posibilă printr-o eliberare diminuată a componentelor active.

Formularea F1 cu un excipient hidrofil confirmă părerea că tendinţa unei molecule de a părăsi suportul este cu atât mai mare, cu cât caracterul său este mai diferit faţă de cel al excipientului. Extractul fluid de ceapă prin caracteristicile principiilor active şi ureea, fiind hidrofile, pot difuza uşor dintr-un hidrogel într-un experiment *in vitro*, dar bariera hidrofobă a pielii încetineşte absorbţia.

CONCLUZII

Dermopreparate formulate diferit din punct de vedere al excipientului (hidrogel, emulsie U/A şi A/U) au fost evaluate sub aspectul profilului de cedare a compuşilor flavonici şi acţiunii cicatrizante.

În seria dermopreparatelor studiate, s-a obţinut următoare ordine a vitezei de difuzie a flavonelor: F1>F2>F3.

Evaluarea acţiunii cicatizante relevă diferenţe între formulările F1, F2, F3 şi martorii corespunzători (M1, M2, M3). Rezultă că acţiunea cicatrizantă mai bună a preparatelor studiate se datorează în special extractului de *Allium cepa* L., ce conţine compuşi cu rol benefic în procesul de epitelializare (flavone, compuşi organici cu sulf). Formularea F2 (emulsie U/A) are acţiunea cea mai bună, raportul echilibrat hidrofil/lipofil favorizând atât acţiunea componentelor din extractul EC1, cât şi a ureei şi alantoinei.

Excipientul contribuie la acţiunea de cicatrizare, fiind preferate formulările cu o proporţie echilibrată între componentele lipo- şi hidrofile.

BIBLIOGRAFIE

1. Râpeanu M, Didă IC, Greere M, Crivineanu M. *Plante în tratamentul bolilor parazitare la om şi animal*. Bucureşti: Ed. All, 2001.
2. Tătărîngă G, Hăncianu M, Aprotosoaie C, Poiată A, Vasilescu M, Gafiţanu E. Caracterizarea fitochimică şi microbiologică a două extracte de *Allium cepa* L în vederea includerii în dermopreparate. *Rev Med Chir* 2005; 109 (3): 676-679.
3. Shah VP, Elkins JS, Williams RL. Evaluation on the test system used for in vitro release of drugs for topical dermatological drug products. *Pharm Develop Technol* 1999; 4 (3): 377-385.
4. Getie M, Gebre-Mariam T, Rietz R, Neubert RH. Evaluation of the release profiles of flavonoids from topical formulation of the crude extract of the leaves of *Dodonea viscosa* (*Sapindaceae*). *Pharmazie* 2002; 57 (5): 320-322.
5. *** *Farmacopeea Română*. ed. a-X-a. Bucureşti: Ed. Medicală, 1993
6. *** *European Pharmacopoeia*. 4th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2001.
7. Li AKC, Koroly MJ, Schattenkerk ME, Malt RA, Young M. Nerve growth factor: acceleration of the rate of wound healing in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77 (7): 4379-4381.

NOUTĂŢI

SINDROMUL DE OBOSEALĂ CRONICĂ

În ultimele două decade au existat dezbateri aprinse despre Sindromul de oboseală cronică între cercetători, medici şi pacienţi. În literatură sunt citate puţine cazuri de boli atât de disputate. Existenţa bolii a fost pusă sub semnul întrebării, după cum fizio-patologia şi abordarea ei terapeutică sunt controversate. Judith B. Prins, Jos W.M. van der Meer şi Gijs Bleijenberg propun o nouă tratare pentru etiologia şi fiziopatologia acestui sindrom din perspectiva neuroştiinţelor şi a geneticii. Modalităţile moderne de ameliorare a evoluţiei bolii presupun efectuarea de studii prospective interdisciplinare, în populaţia generală. Aceste studii se vor focaliza pe asemănările şi deosebirile dintre sindroamele somatice şi alte patologii generatoare de oboseală (Prins JB, vander Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367: 346-355).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

EXTRACŢIA ŞI TRANSPORTUL ACIDULUI FOLIC PRIN MEMBRANE LICHIDE

Anca-Irina Galaction[1], Alexandra-Cristina Blaga[2], D. Caşcaval[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Catedra de Substanţe Bioactive şi Biotehnologii Medicale
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea de Inginerie Chimică
2 Departamentul de Inginerie organică şi biochimică

THE EXTRACTION AND TRANSPORT OF FOLIC ACID THROUGH LIQUID MEMBRANES (Abstract): The study on the extraction and transport of folic acid (vitamin B_9) with Amberlite LA-2 underlined the significant influences of the pH-gradient on the aqueous phases, carrier concentration and mixing intensity, in correlation with the extraction mechanism. Thus, for reaching the maximum efficiency of folic acid separation, the pH-value of the initial aqueous phase of 5, the pH-value of the final aqueous solution greater than 11 and the Amberlite LA-2 concentration in solvent layer over 80 g/l are required. **Key words**: FOLIC ACID, VITAMIN B_9, AMBERLITE LA-2, LIQUID MEMBRANE, PERTRACTION, MASS FLOW, PERMEABILITY FACTOR

Acidul folic, denumit şi acid pteroilglutamic, face parte din grupul vitaminelor B (vitamina B_9). Acesta reprezintă un factor de creştere, fiind activ în anemiile din timpul sarcinii sau în cele provocate de hemoragii, stimulând biosinteza globulelor albe şi roşii în anemiile nutriţionale şi pernicioasă. Carenţa în acid folic induce la om anemia macrocitară asociată cu megaloblastaza, dereglarea funcţionării mucoaselor epiteliale cu apariţia ulceraţiilor, a infecţiilor, a tulburărilor gastro-intestinale, neuropatiei periferice sau a modificărilor hematologice (1).

Acidul folic se poate obţine prin extracţie în mediu acid din materiale vegetale (frunze de spanac, cereale, lămâi) sau animale (ficat) (2). Un procedeu aplicat industrial îl reprezintă sinteza chimică prin condensarea, în mediu bazic, a acidului p-amino-benzoil-L(-)-glutamic cu 2,3-dibrompropionaldehida şi clorhidratul de 2,4,5-triamino-6-hidroxipiridina (1,3).

Recent, a fost elaborat un procedeu de biosinteză al acidului folic, produsul obţinut având o biodisponibilitate superioară celui obţinut prin sinteză (4). Astfel, exploatându-se capacitatea metabolică ridicată a tulpinilor mutante de *Bacillus subtilis* de a biosintetiza acid folic pe substrat de glucoză, s-au obţinut conversii de 0,16 moli acid folic/100 moli glucoză, productivitate de circa 10 ori mai mare decât a tulpinilor sălbatice.

Separarea şi purificarea acidului folic din lichidele de fermentaţie implică filtrarea biomasei şi sorbţia acidului pe anioniţi, după o purificare prealabilă a filtratului prin tratamente termice şi chimice. În schimb, eluţia acidului folic, cu soluţii bazice (NaOH), constituie o limitare semnificativă a procesului de separare (1).

Extracţia reactivă, cu extractanţi de tipul derivaţilor organofosforici sau aminici, a fost testată anterior cu rezultate promiţătoare la separarea unor acizi carboxilici, cum ar fi : acid acetic, acid lactic, acid citric, acid succinic, acid malic, acid ascorbic, antibiotice beta-lactamice, precum şi la separarea acidului folic (5,6).

O dezvoltare a extracţiei reactive o reprezintă pertracţia facilitată, respectiv extracţia şi transportul prin membrane lichide utilizând un agent purtător. Principiul metodei constă în transferul solutului între două faze apoase între care există o diferenţă de proprietate (în general, de pH), prin intermediul unui strat de solvent organic interpus între soluţiile apoase (6,7). Ca şi în cazul extracţiei reactive, extracţia prin membrane lichide a fost utilizată pentru separarea individuală sau selectivă din amestecuri a acizilor carboxilici, antibioticelor, aminoacizilor, precum şi a unor vitamine (7,8,9).

In acest context, lucrarea prezintă studiile referitoare la separarea acidului folic prin extracţie cu Amberlite LA-2 (lauriltrialchilmetilamina) şi transport prin membrane lichide, respectiv mecanismul şi cinetica proceselor implicate, precum şi influenţa principalilor parametri de operare asupra eficienţei separării acestei vitamine prin procedeul aplicat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Elementul central al instalaţiei experimentale originale brevetate îl reprezintă celula de pertracţie al cărui diametru interior este de 45 mm şi volum total de 400 ml (10). Experimentele au fost realizate în sistem continuu, soluţiile apoase fiind alimentate separat cu un debit volumic de 1,9 l/h.

Compartimentele echipamentului de pertracţie care conţin fazele apoase sunt echipate cu câte un agitator cu două palete, cu diametrul de 1 cm, a cărui turaţie a variat între 0 şi 800 rpm. Aria interfacială de contact dintre faza apoasă iniţială şi solventul organic, precum şi dintre solventul organic şi faza apoasă finală, a măsurat $1{,}59.10^{-3}$ m^2.

Membrana lichidă a fost alcatuită din diclormetan în care a fost dizolvat Amberlite LA-2 (agent purtător) în diferite concentraţii variind între 10 şi 100 g/l.

Faza apoasă iniţială a constat dintr-o soluţie de $5{,}3.10^{-2}$ g/l acid folic. Faza apoasă finală, respectiv faza în care se realizează reextracţia solutului, a reprezentat o soluţie de NaOH având pH-ul cuprins între 8 şi 12. În acest mod, are loc formarea folatului de sodiu insolubil în faza organică.

Corectarea pH-ului celor două faze apoase la valorile prestabilite în programul experimental s-a efectuat cu ajutorul soluţiilor de 5% H_2SO_4 şi 5% NaOH pe baza indicaţiilor unui pH-metru digitalic de tip Consort 831 C.

Evoluţia procesului s-a urmărit prin intermediul fluxurilor masice iniţiale, n_i, şi finale, n_f, ale acidului folic şi al factorului de permeabilitate prin membrana lichidă, P. Aceste mărimi s-au calculat prin dozarea acidului folic din soluţia iniţială şi din rafinat şi efectuarea bilanţului de masă al solutului în sistemul de extracţie. Dozarea acidului folic s-a realizat prin metoda HPLC conform procedeului Shimadzu Corporation Japan utilizând o coloană de tip Shim-pack CLC-ODS (diametrul de 6 mm si lungimea de 150 mm). Faza mobilă a fost constituită dintr-o soluţie de 100 mM tampon fosfat (pH=2,1) şi 0,8 mM n-octilsulfonat de sodiu/acetonitril în raport volumic de 9/1. Determinările s-au realizat la 40°C, debitul fazei mobile fiind de 1,5 ml/min. Detecţia s-a realizat în UV la lungimea de undă de 270 nm.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

In cazul pertracţiei acidului folic, gradientul de pH dintre cele două faze apoase va controla, pe de o parte, eficienţa extracţiei şi reextracţiei, iar pe de altă parte, viteza procesului de transport al acestui compus prin stratul de solvent. Din figura 1 se observă că odată cu creşterea pH-ului soluţiei apoase iniţiale, pH_i, fluxul masic iniţial creşte, atinge o valoare maximă, corespunzătoare valorii de pH = 5, reducându-se apoi.

Această evoluţie se datorează mecanismului extracţiei reactive a acidului folic cu Amberlite LA-2, mecanism care este dependent de valoarea pH-ului soluţiei apoase. Valoarea pH-ului, controlând disocierea grupărilor carboxilice, poate determina raportul molar în care reacţionează acidul folic cu extractantul (1 : 2 în domeniul de $pH < pK_1 = 4{,}69$ (11), respectiv 1 : 1 pentru $pK_1 < pH < pK_2 = 6{,}80$ (11)).

Prin studii cinetice anterioare, au fost determinate valorile constantelor de viteză ale celor două reacţii interfaciale, k_2 şi k_3, la 24°C, pentru două valori de pH alese în intervalele de variaţie considerate :

- pH = 3 $k_3 = 2{,}028.10^{-4}$ $l^2/mol^2.s$
- pH = 5,2 $k_2 = 3{,}011.10^{-4}$ l/mol.s

Valorile obţinute indică o viteză de reacţie superioară în cazul în care la formarea compusului interfacial participă o singură moleculă de extractant, respectiv la pH = 5,2. Deoarece solubilizarea acidului folic în diclormetan devine posibilă numai prin reacţia cu Amberlite LA-2, viteza de reacţie superioară va induce un flux masic iniţial superior. Depaşirea nivelului de $pH_i = 5$ determină disocierea, într-o proporţie din ce în ce mai mare, a ambelor grupări -COOH, ceea ce reduce semnificativ capacitatea solutului de a interacţiona cu extractantul şi, implicit, fluxul masic iniţial.

Fluxul masic final al acidului folic creşte odată cu pH_i-ul, datorită creşterii concentraţiei acestuia în stratul de solvent organic. Creşterea fluxului masic final este mai pronunţată până la $pH_i = 5$, devenind mult mai lentă pentru valori ale pH-ului fazei apoase iniţiale apropiate de domeniul neutru.

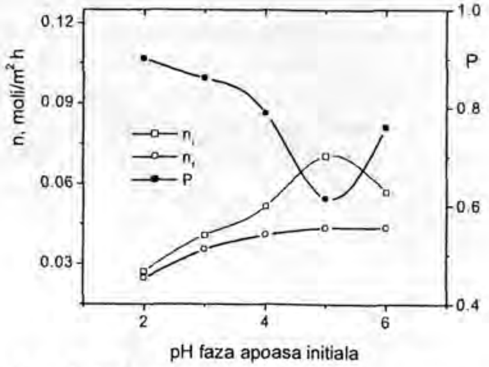


Fig. 1. Influenţa valorii pH-ului fazei apoase iniţiale asupra fluxurilor masice ale acidului folic şi asupra factorului de permeabilitate ($pH_f = 10$, $C_{LA-2} = 80$ g/l, turaţie = 500 rpm)

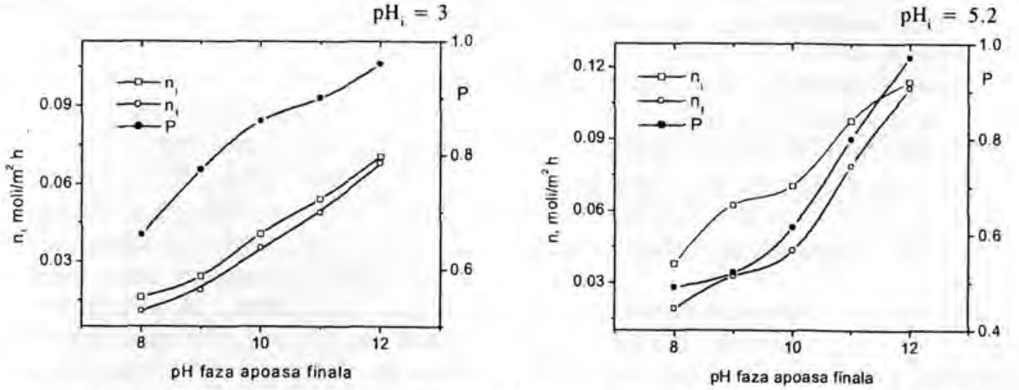


Fig. 2. Influenţa valorii pH-ului fazei apoase finale asupra fluxurilor masice ale acidului folic şi asupra factorului de permeabilitate ($C_{LA-2} = 80$ g/l, turaţie = 500 rpm)

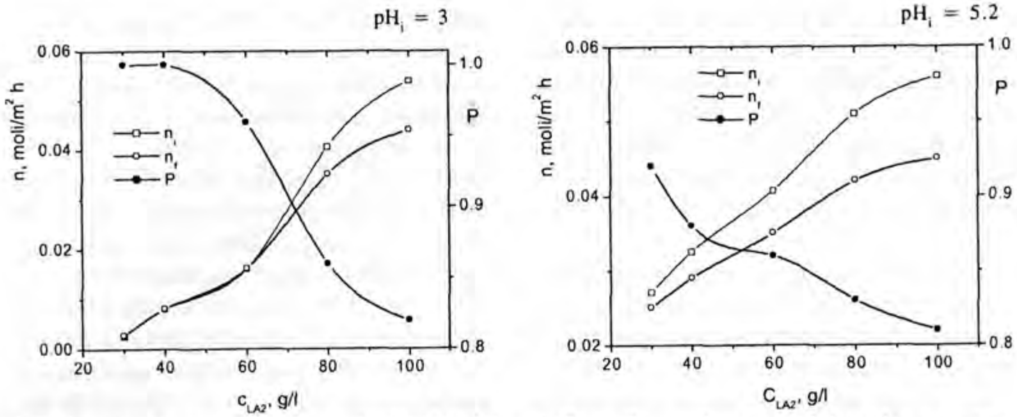


Fig. 3. Influenţa concentraţiei Amberlite LA-2 asupra fluxurilor masice ale acidului folic şi asupra factorului de permeabilitate (pH_f = 10, turaţia = 500 rpm)

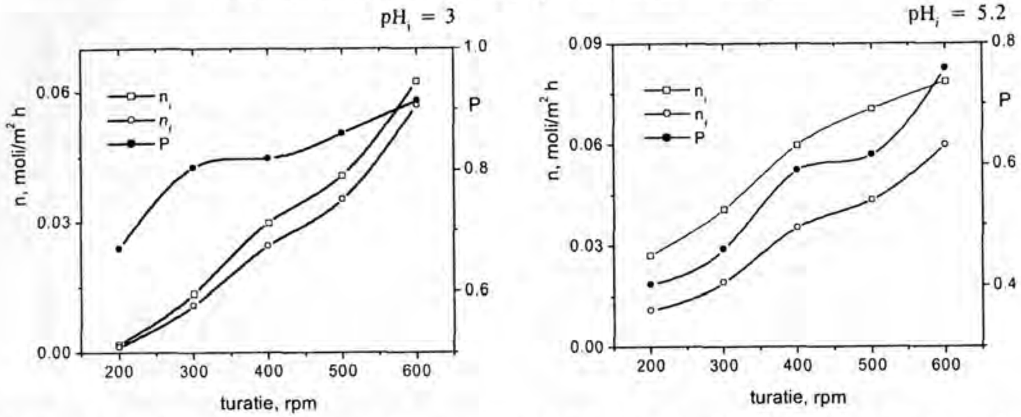


Fig. 4. Influenţa intensităţii amestecării asupra fluxurilor masice ale acidului folic şi asupra factorului de permeabilitate (pH_f = 10, C_{LA-2} = 80 g/l)

Creşterea pH-ului fazei apoase finale, pH_f, determină creşterea vitezei reacţiei interfaciale de formare a folatului de sodiu şi, respectiv, a vitezei de reextracţie şi a fluxului masic final al acidului folic (fig. 2).

În acest mod, se măreşte gradientul de concentraţie al acidului folic între faza apoasă iniţială şi membrana lichidă, ceea ce atrage după sine accelerarea fluxului masic iniţial.

Concentraţia agentului purtător, Amberlite LA-2, C_{LA-2}, manifestă, de asemenea, o influenţă semnificativă asupra pertracţiei acidului folic. Indiferent de valoarea pH-ului fazei apoase iniţiale, din figura 3 se observă creşterea fluxului masic iniţial şi final al solutului odată cu creşterea concentraţiei agentului purtător în membrana lichidă.

Însă, influenţa concentraţiei agentului purtător este mai importantă în cazul realizării extracţiei acidului folic în membrana lichidă la pH_i = 3 datorită mecanismului diferit al reacţiei interfaciale dintre solut şi agentul purtător comparativ cu extracţia sa la pH_i = 5,2. Astfel, în cazul extracţiei reactive la pH = 3, necesarul stoechiometric de Amberlite LA-2 este superior celui corespunzător extracţiei reactive la pH = 5,2.

Factorul de permeabilitate scade odată cu creşterea concentraţiei Amberlite LA-2 în membrana lichidă, ca rezultat al creşterii mai pronunţate a vitezei de extracţie a acidului folic, comparativ cu viteza de reextracţie. Însă, deoarece efectul pozitiv al creşterii concentraţiei Amberlite LA-2 este mai important în cazul realizării pertracţiei la pH_i = 3, reducerea factorului de permeabilitate în acest caz este mai accentuată.

Mărirea turaţiei fazelor apoase induce intensificarea fluxurilor masice iniţial şi final ca efect al reducerii rezistenţei datorate difuziei prin filmele de lichid din vecinătatea celor două interfeţe de separare, evoluţie înregistrată şi de factorul de permeabilitate (fig. 4).

Creşterea factorului de permeabilitate cu turaţia sugerează faptul că difuzia folatului de sodiu în faza apoasă finală creează o rezistenţă superioară celei opuse de difuzia acidului folic liber din faza apoasă iniţială datorită structurii chimice mai voluminoase.

CONCLUZII

Studiul extracţiei şi transportului prin membrane lichide a acidului folic cu ajutorul Amberlite LA-2 a evidenţiat rolul major al gradientului de pH dintre fazele apoase, al concentraţiei agentului purtător în faza organică şi al intensităţii amestecării fazelor apoase. Însă, magnitudinea influenţei acestor parametri trebuie corelată cu mecanismul de realizare a extracţiei reactive a acidului folic în membrana lichidă.

Pentru atingerea fluxurilor masice iniţiale şi finale maxime ale acidului folic, separarea prin pertracţie trebuie să se realizeze în următoarele condiţii: pH_i situat în jurul valorii 5, pH_f > 11, concentraţii ale Amberlite LA-2 în membrana lichidă de peste 80 g/l şi amestecare intensă a fazelor apoase.

BIBLIOGRAFIE

1. Neamţu G. *Substanţe naturale biologic active. 1. Vitamine*. Bucureşti: Ceres, 1996, 301-307.
2. Ifrim S. *Substanţe biologic active*. Bucureşti: Ed. Tehnică, 1997, 81-87.
3. Florey K. *Analytical profiles of drug substances*. London: Academic Press Inc., 1990, 234-241.
4. Zhu T, Pan Z, Domagalski N, Koepsel R, Ataai MM, Domach M. Metabolic engineering of *Bacillus subtilis* for enhanced folic acid production. *Proceedings of AIChE Conference*. Austin 2004, 213-218.
5. Schuegerl K. *Solvent extraction in biotechnology*. Berlin: Springer-Verlag, 1994, 77-84.
6. Baird MTH. Solvent extraction-The challenge of a "mature" technology. *Can J Chem Eng* 1991; 69: 1287-1298.
7. Noble RD, Stern SA. *Membrane Separations Technology. Principles and Applications*. London: Elsevier, 1995, 167-183.
8. Belafi-Bako K, Gubicza L, Mulder M. *Integration of Membrane Processes into Bioconversions*. New York: Kluwer Academic, 2000, 89-112.
9. Lee CJ, Yeh HY, Yang WY, Kan CR.. Separation of penicillin V by supported liquid membrane extraction. *Biotechnol Bioeng* 1993; 42: 527-535.
10. Caşcaval D, Oniscu C. *Instalaţie pentru studiul extracţiei şi transportului printr-o membrană lichidă*. Brevet RO 119690 B1/2005.
11. Moffat AC. *Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material*. London: The Pharmaceuticals Press, 1986, 118-122.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

SINTEZA ŞI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A UNOR NOI COMPUŞI AI RUTOZIDULUI CU ACIDUL CLOFIBRIC

D. Lupaşcu, Lenuţa Profire, Gh. Dănilă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Chimie farmaceutică

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISATION OF SOME NEW CLOFIBRIC ACID DERIVATIVES (Abstract): Fibrates are drugs with efficacy in reducing blood cholesterol levels and especially, triglyceride plasma levels. Unfortunately, fibrates have a poor water-solubility and showed some adverse reactions at long treatment. The objective of this study was to obtain some new clofibric acid derivatives with rutin; some of these compounds contain a guanidine moiety, known as effective at cardiovascular level. All the compounds are soluble in water. **Key words**: FIBRATES, CLOFIBRIC ACID, FLAVONOIDS, RUTIN

Derivaţii acidului aril-oxi-isobutiric, denumiţi şi fibraţi, sunt compuşi cu structură 2-fenoxi-2-metilpropionică sau 5-fenoxi-2,2-dimetilpentanoică, cu proprietăţi hipolipidemiante. Pe lângă efectele marcate de scădere a trigliceridelor - de multe ori peste 30%, unii dintre aceşti derivaţi prezintă şi alte proprietăţi, cum sunt cele antiagregant-plachetare sau antidiuretice. În general, fibraţii sunt utilizaţi pentru tratamentul hiperlipidemiilor şi, de asemenea, pentru profilaxia bolilor ischemice cardiace (1,2,3,4,5).

Dintre dezavantajele acestor compuşi menţionăm solubilitatea redusă în apă, precum şi, în unele cazuri, efectele hepatotoxice ce apar în condiţiile unui tratament îndelungat (6).

Pe de altă parte, rutozidul prezintă o serie de efecte farmacologice importante, dintre care se remarcă acţiunea la nivelul vaselor sanguine şi efectele antioxidante, dar şi proprietăţile antiinflamatoare, confirmate prin numeroase studii (7,8,9).

Pe baza rezultatelor obţinute din cercetări anterioare, în care combinaţii ale rutozidului cu diverse substanţe biologic active cu hidrosolubilitate foarte redusă, s-au dovedit uşor solubile în apă, am încercat obţinerea unor derivaţi ai rutozidului cu acidul clofibric.

O parte dintre aceşti compuşi conţin în structură şi o secvenţă de guanidină, fiind cunoscut faptul că derivaţi cu asemenea structură sunt activi la nivelul sistemului cardiovascular. Astfel, unele guanidine mono- sau di-substituite sunt agonişti puternici şi selectivi ai adrenoreceptorilor α_2, utilizaţi în terapie pentru proprietăţile antihipertensive sau pentru proprietăţile lor antidiareice (amintim în acest sens medicamentele Guanabenz, Guanoxabenz sau Lidamidine).

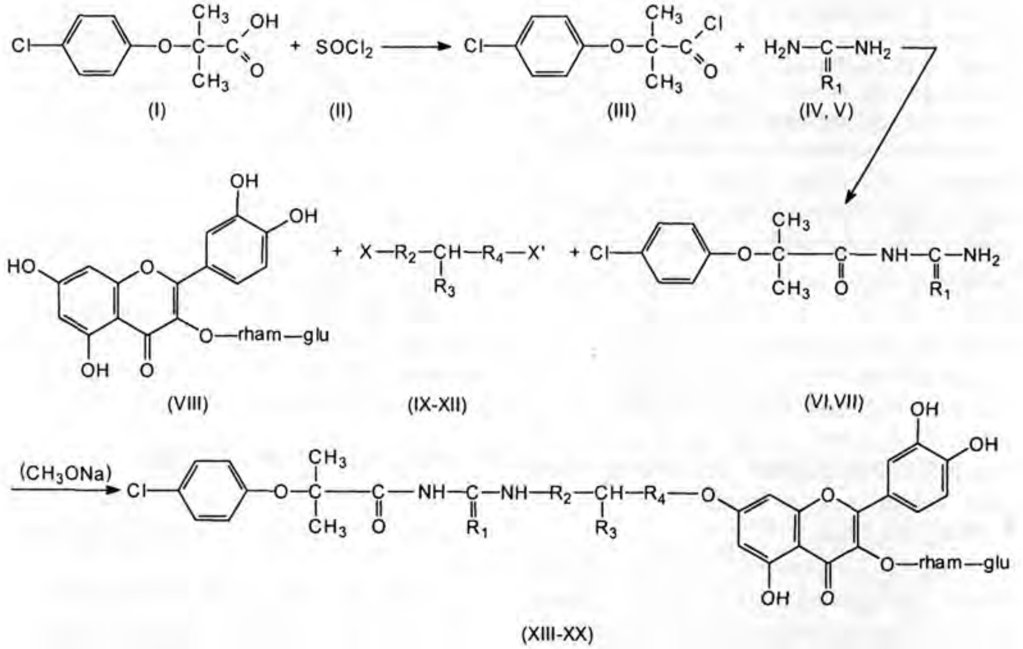
MATERIAL ŞI METODĂ

Derivaţii rutozidului cu acidul clofibric au fost obţinuţi prin reacţiile rutozidului cu o serie de derivaţi halogenaţi (1,3-diclor-2-propanol (IX); 1-brom-3-clor-propan (X); 1,2-dibrom-etan (XI); dibrom-metan (XII)), în mediu de metoxid de sodiu, urmate de tratarea cu p - clor - fenoxi - izobutiriluree (VI), respectiv p - clor - fenoxi - izobutirilguanidină (VII).

p-Clor - fenoxi - izobutirilureea (VI) a fost obţinută cu un randament de 80%, prin încălzirea la reflux timp de 3 ore, a unui amestec de uree (IV), piridină şi eter de petrol, la care s-a adăugat clorura acidului clofibric (III); după răcirea amestecului de reacţie pe baie de gheaţă, precipitatul format se filtrează, se spală cu izopropanol şi apă şi se usucă. Clorura acidului clofibric se obţine prin tratarea acidului clofibric (I) cu clorură de tionil (II), în mediu de benzen), conform tehnicilor descrise în literatură (10). În mod asemănător s-a obţinut şi p - clor - fenoxi - izobutirilguanidina (VII) (fig. 1).

-3 - [[6 – O - (6 – deoxi - α - L -manopiranosil) - β - D -glucopiranosil] - oxi] - 2 - (3,4 - dihidroxifenil) - 5 - hidroxi - 7 - (oxi - (β - hidroxi - propil) - N –aminocarbonil - N' - p - clor - fenoxi-izobutiril - amino) - 4H - 1 –benzopiran - 4 - ona (XIII)

6,64 g (0,01 mol) rutozid (VIII) se solvă prin agitare magnetică în metoxid de sodiu proaspăt preparat (din 0,25 g sodiu metalic şi 200 ml metanol absolut), continuându-se agitarea timp de o oră, după care se adaugă 1,04 ml (0,011 mol) 1,3-diclor-2-propanol (IX) şi se agită încă două ore. Peste acest



Nr. compus	X	X'	R₁	R₂	R₃	R₄
XIII	Cl	Cl	O	CH_2	OH	CH_2
XIV	Br	Cl	O	CH_2	H	CH_2
XV	Br	Br	O	CH_2	H	-
XVI	Br	Br	O	-	H	-
XVII	Cl	Cl	NH	CH_2	OH	CH_2
XVIII	Br	Cl	NH	CH_2	H	CH_2
XIX	Br	Br	NH	CH_2	H	-
XX	Br	Br	NH	-	H	-

rham = ramnoză; glu = glucoză

Fig. 1. Sinteza clofibraţilor XIII-XX

TABELUL I

Caracterizarea fizico-chimică a clofibraţilor XIII-XX

Nr. comp	Formula moleculară	Masa relativă	Punct de topire (°C)	Randament (%)	Analiza elementală C, H, N % Calculat / Experimental	Analiza spectrală în U.V. ($\lambda_{max.}$, nm)
XIII	$C_{42}H_{47}O_{20}N_2Cl$	935,28	244-246	85,8	53,93; 5,06; 2,99 53,87; 4,98; 2,92	261, 283, 362
XIV	$C_{42}H_{47}O_{19}N_2Cl$	919,29	252-255	88,0	54,87; 5,15; 3,04 54,76; 5,08; 2,97	267, 282, 367
XV	$C_{41}H_{45}O_{19}N_2Cl$	905,26	259-261	83,7	54,39; 5,00; 3,09 54,41; 4,96; 3,00	258, 288, 373
XVI	$C_{40}H_{43}O_{19}N_2Cl$	891,23	232-235	75,0	53,90; 4,86; 3,14 53,82; 4,79; 3,09	271, 280, 371
XVII	$C_{42}H_{48}O_{19}N_3Cl$	934,30	267-270	92,0	53,99; 5,17; 4,49 54,03; 5,11; 4,42	263, 284, 360
XVIII	$C_{42}H_{48}O_{18}N_3Cl$	918,30	273-274	87,7	54,93; 5,26; 4,57 55,00; 5,20; 4,54	260, 281, 368
XIX	$C_{41}H_{46}O_{18}N_3Cl$	904,27	276-279	88,0	54,45; 5,12; 4,64 54,38; 5,08; 4,59	275, 289, 372
XX	$C_{40}H_{44}O_{18}N_3Cl$	890,25	220-223	93,5	53,96; 4,98; 4,72 53,89; 4,94; 4,70	263, 290, 375

amestec de reacţie se aduc 2,56 g (0,01 mol) p-clor-fenoxi-izobutiriluree (VI) şi se agită cu agitator magnetic timp de 10 ore. Soluţia obţinută se lasă în repaus 24 ore şi apoi se toarnă în porţiuni mici, sub agitare peste 400 ml izopropanol. Precipitatul format se filtrează şi se usucă la temperatura camerei. Produsul brut se purifică pe coloană (Ø 0,5 cm, 15 cm lungime) cu Silicagel H (dimensiunea particulelor 10-40 µm), debitul soluţiei în alcool 50^c fiind de 0,25-0,30 ml/min.

Compusul obţinut (XIII) se prezintă sub forma unei pulberi cristaline de culoare galbenă, higroscopică, cu p.t. = 244-246°C.

Este solubil în apă, etanol 50°, dimetilsulfoxid şi dimetilformamidă la rece, solubil în metanol la încălzire, parţial solubil în etanol 96°, propanol şi dioxan, de asemenea la cald şi practic insolubil în izopropanol, eter etilic, acetonă, benzen şi cloroform.

Derivaţii XIV-XX au fost obţinuţi printr-o tehnică asemănătoare.

Clofibraţii XIII-XX au fost caracterizaţi prin formulă moleculară, masă relativă, puncte de topire şi randamente, iar structura lor a fost confirmată prin analiză elementală C,H,N, şi analiză spectrală în UV.

Analiza elementală a fost realizată cu un analizor Exeter Analytical CE 440, iar analiza spectrală în UV, cu ajutorul unui spectrofotometru "Hewlett-Packard" 8453E.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Au fost obţinuţi zece compuşi, dintre care doi intermediari şi opt derivaţi originali.

Clofibraţii obţinuţi se prezintă sub formă de pulberi cristaline, de culoare galben-închis, cu slab miros caracteristic; prezintă puncte de topire cuprinse între 220 şi 279°C. Toţi cei opt derivaţi sunt uşor solubili în apă şi alcool de 50^c. Unele caracteristici fizico-chimice ale derivaţilor obţinuţi sunt prezentate în tabelul I.

Analiza elementală C, H, N, precum şi analiza spectrală în UV confirmă structurile clofibraţilor.

Pe lângă restul de acid clofibric, o parte

dintre derivaţi au înglobat în structură şi un rest de guanidină, cunoscut ca având importante proprietăţi la nivel cardiovascular.

CONCLUZII

Au fost obţinuţi opt noi clofibraţi, nesemnalaţi în literatura de specialitate.

Compuşii au fost caracterizaţi prin puncte de topire, formule moleculare, mase relative şi solubilitate în diverşi solvenţi organici.

Structura noilor compuşi a fost confirmată prin analiză elementală C, H, N şi analiză spectrală în UV.

În ciuda insolubilităţii în apă a rutozidului şi restului de acid clofibric, noii derivaţi sunt foarte uşor solubili în apă.

Noii compuşi înglobează în structură două sau trei molecule biologic active: un rest de acid clofibric, unul de guanidină şi molecula de rutozid; prin urmare considerăm îndreptăţite studiile farmaco-toxicologice, pentru a urmări în ce măsură efectele farmacologice individuale ale moleculelor componente influenţează acţiunea compusului final.

BIBLIOGRAFIE

1. Aguilar-Salinas CA, Assis-Luores-Vale A, Stockins B et al. Ciprofibrate therapy in patients with hypertriglyceridemia and low high density lipoprotein (HDL)-cholesterol: greater reduction of non-HDL cholesterol in subjects with excess body weight (The CIPROAMLAT study). *Cardiovasc Diabetol* 2004; 3 (8): 1-6.
2. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9500): 1849-1861.
3. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Eur Heart J* 2005; 26 (19): 2032-2038.
4. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165 (10): 1154-1160.
5. Vasudevan AR., Jones PH. Effective use of combination lipid therapy. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7 (6): 471-479.
6. Vouillamoz D, Schaller MD, Bianchi L et al. Beclobrate and fatal acute hepatitis. *Lancet* 1991; 338 (8766): 581.
7. Lindahl M, Tagesson C. Flavonoids as phospholipase A2 inhibitors: importance of their structure for selective inhibition of group II phospholipase A2. *Inflammation* 1997; 21: 347-356.
8. Selloum L, Bouriche H, Tigrine C, Boudoukha C. Anti-inflammatory effect of rutin on rat paw oedema, and on neutrophils chemotaxis and degranulation. *Exp Toxic Pathol* 2003; 54: 313-318.
9. Selloum L, Reichl S, Muller M et al. Effects of flavonols on the generation of superoxide anion radicals by xanthine oxidase and stimulated neutrophils. *Arch Biochem Biophys* 2001; 395: 49-56.
10. Rusu G, Profire L, Lupaşcu D, Dănilă Gh. *Substanţe farmaceutice. Sinteze şi stabilirea calităţii.* Iaşi: Ed. "Gr. T. Popa", 2003.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

BIOINGINERIE **ARTICOLE ORIGINALE**

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A HYDROGEL WITH THERAPEUTIC APPLICATIONS

Loredana Elena Niţă[1], Iordana Neamţu[1], Aurica P. Chiriac[1], V. Bădescu[2]
"Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry Iaşi
1 Department of Polymeric Materials
2 National Institute of Research & Development for Technical Physics Iaşi

THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A HYDROGEL WITH THERAPEUTIC APPLICATIONS (Abstract): The study presents the synthesis of an acrylamide polymeric hydrogel in aqueous solution by copolymerization concomitant with a crosslinking process using a bifunctional comonomer with a redox initiation system - potassium peroxodisulphate / ascorbic acid. The swelling kinetics as well the characterization of structure through optical microscopy was performed. The synthesized polymeric gel shows temperature sensitivity, maintaining low temperatures for a prolonged period of time. Thus, the material is assessed as an inner material in thermo sensitive packs to be applied in pain therapy. **Key words**: ACRYLAMIDE POLIMERIC HYDROGEL, MEDICAL APLICATION, SWELLING

Hydrogels are hydrophilic crosslinked polymeric networks that can swell, but do not dissolve in water. The ability of hydrogels to absorb water is due to the hydrophilic nature of functional groups such as alcohol, carboxyl, and sulphonic acid on the polymeric backbone, while their opposition to dissolution arises from crosslink between network chains (1). Their applications vary from drug delivery devices to chromatographic packing materials, as well as many other uses, such as separation, purification, wound dressing, etc (2).

Poly(acrylamide) (PAAm) hydrogels are highly hydrophilic, neutral and inert materials. The PAAm hydrogels have sufficient hydrophilicity, but are low in hydrolytic stability and tensile strength. Many attempts have been made to improve the mechanical behavior of the hydrogels by modifying the method of synthesis, such as chemically crosslinking with crosslinkers or the copolymerization with a second monomer (3). Hydrogels derived from PAAm have many useful chemical and physical properties and, consequently, have been investigated for applications as smart polymers (4), such as: biomaterials (5), immobilization of biocatalysts and cells (6) drug delivery systems (7), bioseperators (8,9) and adsorbents for heavy metal ion and dyes (10,11).

The aim of the present investigation was to compare the dynamic swelling behavior and surface morphology of the hydrogels with various amounts of crosslinker prepared by using chemical redox initiation method. The hydrogel of acrylamide (AAm) was synthesized by chemically crosslinking of AAm with N,N'-methylene-bis-acrylamide (Bis).

MATERIALS AND METHODS

Acrylamide (Merck, Darmstadt, Germany) (AAm) as monomer, N,N'-methylene-bis-acrylamide (Sigma, St. Louis, USA) (Bis) as crosslinker comonomer, potassium peroxydisulphate (Merck, Darmstadt, Germany) (KPS) as initiator, ascorbic acid (Sigma, St. Louis, USA) (AAsc) as activator, were analytical reagent grade and used as received. Distilled water was used in all reactions and swelling studies.

The polyacrylamide gel was prepared by redox solution copolymerization of AAm and Bis at a concentration of monomers of 6 wt % in distilled water, in glass ampoules with 12 mm diameter and 130 mm length, at room temperature (+25°C) for 24 hrs. A typical procedure can be described as follows: AAm and Bis were dissolved in distilled water. KPS and AAsc solutions were added to the monomers solution mixture, respectively. The reaction components were purged into the glass ampoule and the polymerization was performed. The complete synthesis details are shown in table I.

The polymer gels obtained in long cylindrical shapes were washed with large amounts of distilled water to remove any unreacted monomers and initiators physically entrapped within the crosslinked structure, blot dried with filter paper, dried in air and after that in vacuum where they were also stored for analyses and swelling studies.

The measurements of swelling were conducted at 25°C in a thermostatically controlled water bath. The swelling degree [S%] of the hydrogels in distilled water was calculated accordingly to the following relation (12):

$$S\% = \frac{m_t - m_o}{m_o} x100 \qquad (1)$$

where m_t is the weight of the swollen gel at t time, and m_o is the weight of the dry gel at 0 time. Another parameter for hydrogel swelling it is equilibrium water content (EWC), which can be calculated using the next equation (12):

$$EWC = \frac{m_e - m_o}{m_e} \qquad (2)$$

where m_e is the weight of the swollen gel at equilibrium and m_o is the weight of the dried gel at 0 time. The equilibrium weight of swollen samples is reached within 120 hrs and it is determined after less than 0.3% detected change in weight over a period of 12 hrs.

The obtained dried hydrogels were also characterized at surface by optical microscopy in reflected light using a Research Microscope MC-1 IOR equipment, magnitude x260.

RESULTS AND DISCUSSION

A network is obtained by forming covalent bonds between polymer chains in the form of a three dimensional structure with this exothermic copolymerization process, in 3-4 hrs. The reactions were continued for 24 hrs to obtain good gelation. This process is known as crosslinking. In PAAm synthesis, the hydrogels prepared with less

TABLE I
Synthesis of polyacrylamide hydrogels

Sample	AAm mole x 10^3 x)	Bis Mole x 10^5 x)	KPS/AAsc xx) molar ratio x 10^3
1	8.5	9.1	6 / 0.9
2	8.5	6.5	6 / 0.9
3	8.5	3.9	6 / 0.9
4	8.5	2.6	6 / 0.9
5	8.5	1.9	6 / 0.9
6	8.5	1.6	6 / 0.9
7	8.5	1.3	6 / 0.9
8	8.5	1.0	6 / 0.9
x) - from the total amount of monomers; xx) - with respect to monomer concentration			

than 1.3 x 10^{-5} mole of Bis crosslinker (samples 7 and 8 in table I) were disintegrated into small parts during the swelling experiment. Only more of Bis than this limitative value containing hydrogels retain their shape upon swelling. At the same time, the redox initiation based on potassium peroxydisulphate / ascorbic acid used in this study has a rate independent of the oxygen presence (13).

Swelling parameters are the most important factors for hydrogel characterization, because a fundamental relationship exists between the swelling behaviour of a polymer in a solvent and the nature of the polymer and solvent. The large number of different chemical groups on the crosslinked PAAm chains (e.g., amine, amide, carbonyl, carboxyl, or hydroxyl) implies that there are many types of polymer-solvent interactions. In this respect, for crosslinked PAAm hydrogels, dynamic swelling experiments were performed in distilled water and the increase in weight were followed gravimetrically as a function of time.

The swelling behaviour of PAAm hydrogels using Bis crosslinker (samples 1- 6 in table I) near the equilibrium limit attained after the first 20 hrs of swelling process, are shown in figure 1. After a rapid initially increase in the first hours (960% for sample 1, 1750% for sample 5 and 4850% for sample 6 in figure 1) the increase slows down and finally levels off to a constant value.

The values of swelling degree for PAAm hydrogels are in direct relation with Bis content. Thus, the absorbed water increases with the reducing of the crosslinker amount from 9.1 x 10^{-5} mole to 1.6 x 10^{-5} for the samples 1 – 6 in table I. At the same time, the equilibrium water content EWC (figure 1) of the hydrogels (≈ 0.9) is greater than the water content values of the human body (about 0.6). Thus, the PAAm hydrogels were exhibit similarity of the fluid contents with those of living tissues; with the condition of purity and medical agreement, there should be a biomaterial in medicine, pharmacy, and veterinary.

Optical microscopy in reflected light along with associated techniques covers the region down to roughly the wavelength of visible light in imaging mode. Determination of morphology and texture by this method evidences differences between poly-(acrylamide) witness and the variants of hydrogels. Thus, optical microscopy image reveals the uniform and continuous surface structure of the poly (acrylamide) homopolymer as witness sample (fig. 2, a). Also, the images evidence the hydrophilicity of the synthesised PAAm hydrogel, surface morphology changing with appearance of fold – structure (fig. 2, b, c). This behaviour is explained by the capacity of the synthesised dried gels to absorb and hold the water in the network loops, from the environment even during the examination.

A more folded - structure is observed for sample 7 (fig. 2, c) with lower content of Bis, aspect which is confirmed by the kinetic study of swelling, and explained by the relaxed structure of the polymer network, comparatively with sample 1 (fig. 2, b), more crosslinked.

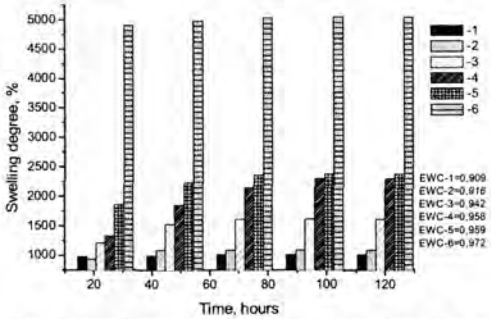


Fig. 1. Swelling degree and EWC of the PAAm hydrogel samples 1 – 6 (in Table I)

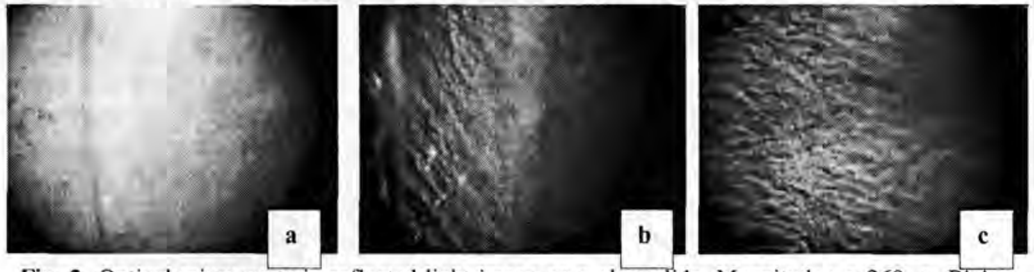


Fig. 2. Optical microscopy in reflected light image on a glass slide. Magnitude : x 260. a. PAAm witness ; b. sample 1 (in Table I) ; sample 7 (in Table I).

CONCLUSIONS

PAAm hydrogels were prepared by redox crosslinking aqueous solution polymerization of acrylamide with N,N'-methylene-bis-acrylamide as crosslinker at different monomer / crosslinker ratios, at ambient temperature.

The hydrogels were swollen to equilibrium in water and equilibrium swelling data were used for the determination of equilibrium water contents. These results showed that polyacrylamide hydrogels could be used as water retainer for carrying some active substances in pharmaceutical, biomedical, environmental and agricultural applications, or for immobilization of biologically active molecules.

REFERENCES

1. Mathu AM, Moorjani SK, Scranton AB. Methods for synthesis of hydrogel networks : a review. *JMS Rev Macromol Chem Phys* 1996 ; 36 : 405-430.
2. Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2000 ; 50 : 27-46.
3. Begam T, Nagpal AK, Singal R. A comparative study of swelling properties of hydrogels based on poly(acrylamide-co-methyl methacrylate) containing. *J Appl Polym Sci* 2003, 89 : 779-786.
4. Li W, Zhao H, Teasdale PR, John R, Zhang S. Synthesis and charcterisation of a polyacrylamide-polyacrylic acid copolymer hydrogel for environmental analysis of Cu and Cd. *React Funct Polym* 2002, 52 : 31-41.
5. Saraydin D, Koptagel E, Unver-Saraydin S, Karadag E, Guven O. In vivo biocompatibility of radiation induced acrylamide and acrylamide/maleic acid hydrogels. *J Mater Sci* 2001 ; 36 : 2473-2481.
6. Oztop H.N, Oztop A.Y, Karadag E, Isikver Y, Saraydin D. Immobilization of Saccharomyces cerevisiae on to acrylamide-sodium acrylate hydrogels for production of ethyl alcohol. *Enzyme Microb Tech* 2003 ; 32 : 114-119.
7. Bajpai AK, Rajpoot M. Release and diffusion of sulfamethoxazole through acrylamide-based hydrogel. *J Appl Polym Sci* 2001 ; 81 : 1238-1247.
8. Guven O, Sen M, Karadag E, Saraydin D. A review on the radiation synthesis of copolymeric hydrogels for adsorption and separation purposes. *Radiat Phys Chem* 1999 ; 56 : 381-386.
9. Saraydin D, Karadag E, Caldiran Y, Guven O. Nicotine-selective radiation-induced poly(acrylamide/maleic acid) hydrogels. *Radiat Phys Chem* 2001 ; 60 : 203-210.
10. Saraydin D, Karadag E, Guven O. Use of superswelling acrylamide/maleic acid hydrogels for monovalent cationic dye adsorption. *J Appl Polym Sci* 2001 ; 79 : 1809-1815.
11. Saraydin D, Karadag E, Guven O. Adsorption of some heavy-metal ions in aqueous-solutions by acryamide maleic-acid hydrogel. *Sci Technol* 1995 ; 30 : 3287-3298.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

BIOINGINERIE **ARTICOLE ORIGINALE**

STRESS AND DEFORMATION ANALYSIS INDUCED BY DENTAL IMPLANTS IN MANDIBLE

Doina Drăgulescu, L. Rusu, M. Dreucean, M. Toth-Tascau
Polytechnic University of Timişoara
Department of Mechanics and Vibration

ANALYSIS OF STRESS AND DEFORMATION INDUCED BY DENTAL IMPLANTS IN MANDIBLE (Abstract): The paper presents the human implanted mandible behavior under the action of muscle forces creating different stress distributions depending on the kind of motion performed. The mandible is treated in accordance to the classical mechanics methods. The model is based on the mandible actual shape, taking into account the correct geometric parameters. By imposing the motion conditions during mastication and by considering the real forces developed by muscles during this motion, the reaction forces acting in the temporal-mandible joint and on each tooth have been computed. The aim of the paper is to establish a connection between the implant number and the jaw mechanical behavior. **Key words**: DENTAL IMPLANTS, MANDIBLE IMPLANTS, STRESS, DEFORMATION

The aim of the paper is to establish a connection between the implants number and the jaw mechanical behaviour. The mandible is treated conformably to the classical mechanics methods. The model is based on the mandible real shape, taking into account the correct geometric parameters. By imposing the motion conditions during mastication and by considering the real forces developed by muscles during this motion, the reaction forces acting in the temporomandibular joint and on each tooth have been computed (1).

MATERIAL AND METHOD

A dental implant is an artificial tooth root placed by periodontist in the jaw to support a tooth replacement or bridge. Dental implants are an ideal option for people with lost teeth due to periodontal disease, injuries or various reasons.

There are different types of implants actually in use:

- Endosteal (in the bone): This is the most commonly used type of implant. The various types include screws, cylinders or blades surgically placed into the jawbone. Each implant holds one or more prosthetic teeth. This type of implant is generally used as an alternative for patients with bridges or removable dentures.
- Subperiosteal (on the bone): These are placed on the jaw top with the metal framework's posts protruding through the gum to hold the prosthesis. These types of implants are used for patients unable to wear conventional dentures and having minimal bone height (2).

RESULTS

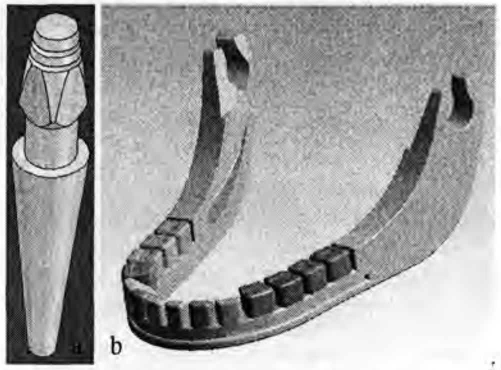


Fig. 1. a) Dental implant; b) Mandible geometry

The model proposed in this paper (fig. 1a) was designed using SolidEdge software and manufactured in Titanium alloy in the frame of the Multiple Users Research Center CMPICSU functioning as research unity of Politehnica University of Timişoara. Mandible, teeth and dental implants were realized separately. Because of the biocompatibility and mechanical properties of titanium this is a good solution for recover the denture.

The mandible geometry is presented in figure 1b. The assembled mandible was imported in Ansys software where it was analyzed. Structural analysis is probably the most common application of the finite element method. Static analysis is used to determine displacements, stresses, etc. under static loading conditions. The analysis can be done in two ways: linear and nonlinear static analyses. Nonlinearities can include plasticity, stress stiffening, large deflection, large strain, hyperelasticity, contact surfaces, and creep (3). The teeth loading considered by the numerical analysis is illustrated in figure 2 and the mechanical characteristics of jaw bone and teeth are presented in table I.

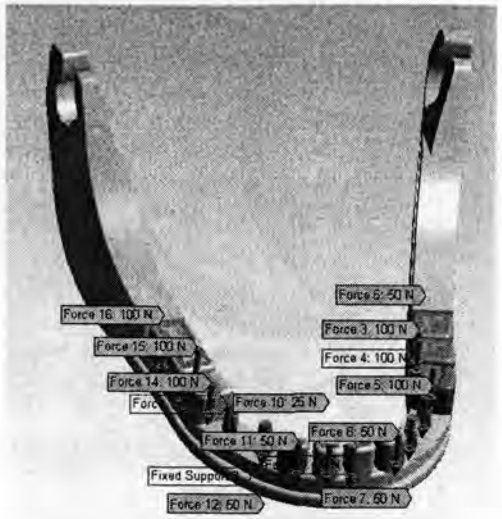


Fig. 2. Environment

Bone and tooth mechanical properties

The authors goal was to analyse several solutions of mandible with different number of dental implants (0-6 implants). After the model was imported in Ansys software and the materials properties were set of the jaw bone, teeth and dental implants, the next step was to set the contact type between teeth respectively dental implants and jaw bone. The bounded contact was chosen because is the closest one to the reality. The mesh was realised using tetrahedral elements. The average value of nods and elements for the different solution analysed in this framework are 125000 nods respectively 78000 elements. For setting the envi-

TABLE I
Bone and tooth mechanical properties

Name	Bone	Tooth
Compressive Ultimate Strength	6.7×107 Pa	3.6×108 Pa
Compressive Yield Strength	4.0×107 Pa	4.5×107 Pa
Density	600.0 kg/m³	1,200.0 kg/m³
Poisson's Ratio	0.34	0.34
Tensile Yield Strength	1.0×108 Pa	1.0×108 Pa
Tensile Ultimate Strength	1.35×108 Pa	1.05×108 Pa
Young's Modulus	8.0×109 Pa	1.0×1010 Pa

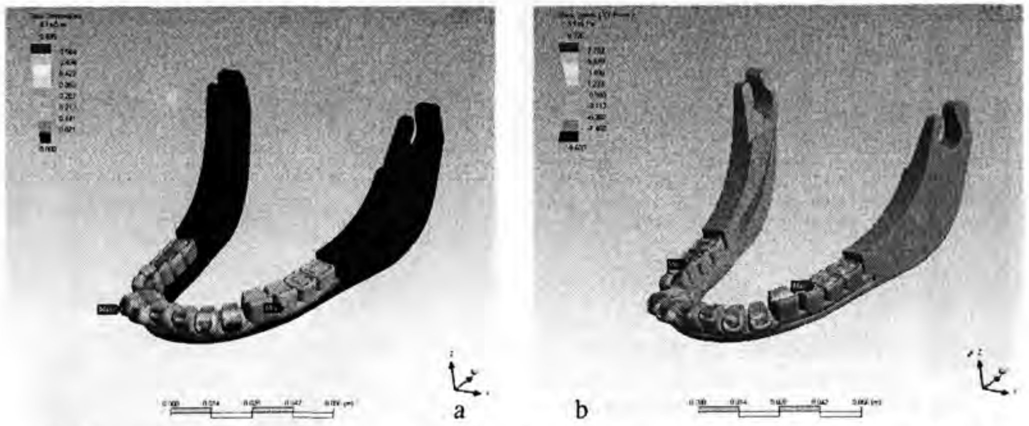


Fig. 3. a) Total deformation in jaw without implants ; b) Shear stress in jaw without implants

TABLE II
Anlysis report

No. of implants	Total deformation (μm)	Shear stress (Mpa)
0	6.35	0.992
1	6.06	1.71
2	5.98	1.71
3	6.00	1.85
4	5.28	1.66
5	5.29	1.74
6	3.19	1.74

ronment, the lower part of mandible was fixed and each tooth and dental implant was loaded with a force reproducing the real forces during mastication. The results were obtained graphically and numerically. Because du-ring mastication the teeth are submitted to compression but also to shear state, in this paper are analysed the total deformation and the shear stress in the jaw because this load is much more dangereous than the compression. When the numerical analysis was finished, the Ansys report was generated. The results for the total deformation and the shear stress appearing in the mandible were extracted from the reports and are presented as diagrams in figure 3 a, b and as values in table II.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Analyzing the results for total deformation, it was observed that the deformation values are decreasing when the number of implants enhances, so the implants have a positive influence. On the other hand shear stress value is increasing from 0.992 MPa, when the jaw has no implant, to 1.85 MPa when the jaw has 3 implanted devices. It can be also observed that the total deformation and the shear stress are lower when the number of implants is even than odd.

To extend the results, the regression curves were calculated (table III). In this way the variation of total deformation and

TABLE III
Regression curve

Prognosticated value	Regression curve	Coef. R^2
Total deformation	$y = -0{,}0134x^6 + 0{,}2266x^5 - 1{,}4242x^4 + 4{,}0696x^3 - 5{,}1174x^2 + 1{,}9688x + 6{,}35$	1
Shear stress	$y = -0{,}0061x^6 + 0{,}112x^5 - 0{,}7767x^4 + 2{,}555x^3 - 4{,}0771x^2 + 2{,}9109x + 0{,}992$	1

shear stress with the number of implants can be predicted even for another number of implant devices. It can be seen that the R^2 coefficient is equal to 1, meaning that the prediction precision is good.

In most cases the dental implants are inevitably. To insert in the mandible a dental implant on which a tooth can grow is frequently seen in our days. In conclusion the dental implants inserted in the mandible for denture reconstruction has no negative influences from mechanical point of view, but as remark is better if the number of implants is even and symmetrically placed.

REFERENCES

1. Contro RP, Quaglini V, Soncini M, Gionso L, Simion M. Experimental and computational approach for the evaluation of the biomechanical effects of dental bridge misfit. *J Biomechanics* 2000 ; 33 : 1489–1495.
2. *** http : //www.perio.org
3. *** ANSYS Structural Analysis Guide. ANSYS Inc, 2004.

NOUTĂŢI

CONSUMUL DE FRUCTE ŞI LEGUME ŞI ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE

Studiile epidemiologicc recente au sugerat o asociere puternică între consumul crescut de fructe şi legume şi riscul redus de accident vascular cerebral. Autorii au reevaluat această relaţie printr-o meta-analiză a mai multor studii de cohortă. În meta-analiză au fost incluse opt studii ce abordau 9 cohorte independente. Din numărul total de 257.551 subiecţi, supravegheaţi în medie 13 ani, 4.917 au avut un AVC. Comparativ cu persoanele care nu servesc fructe şi legume de cel puţin de 3 ori pe zi, riscul relativ de AVC la cei care au acest obicei a fost de 0.89 (95% CI 0.83-0.97), iar cei care consumă aceste alimente mai mult de 5 ori pe zi au un risc relativ de 0.74 (0.69-0.79). Concluzia grupului de cercetători este aceea că un consum de fructe şi legume de cel puţin 5 ori pe zi poate determina reducerea majoră a incidenţei AVC (He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke : meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006 ; 367 : 320-326).

F.D. Petrariu

EFICIENŢA ANTIMICROBIANĂ A IRIGANŢILOR ENDOCANALARI ASUPRA PATOGENILOR ENDODONTICI

Autorii studiului au comparat eficienţa antimicrobiană a soluţiilor de hipoclorit de sodiu de concentraţie 3% şi 6%, gluconat de clorhexidină 2% şi 0,12% şi doxiciclină 0,005% asupra unor microorganisme asociate infecţiilor endodontice : *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus sanguis* şi *Lactobacillus acidophilus*. Pentru primele trei microorganisme ordinea eficienţei antimicrobiene a soluţiilor a fost : Doxiciclină 0,005% > hipolcorit 6% > hipoclorit 3% > gluconat de clorhexidină 2% > gluconat de clorhexidină 0,12%. Pentru L. acidofilus, ordinea a fost hipoclorit 6% > hipoclorit 3% > gluconat de clorhexidină 2% > Doxiciclină 0,005% > gluconat de clorhexidină 0,12%. Soluţia de hipoclorit de sodiu, care reprezintă cel mai utilizat irigant endocanalicular, a fost mult mai eficientă în concentraţie de 6% faţă de 3% pentru toţi patogenii testaţi (Carson KRet al Comparison of the antimicrobial activity of six irrigants on primary endodontic pathogens. *J Endod* 2005 ; 31 (6) : 471-473).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 1

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

ZEOLIŢI NATURALI CU APLICAŢII MEDICALE PREPARARE ŞI CARACTERIZARE PRELIMINARĂ

Ecaterina Andronescu[1], Florentina Grigore[2], Ch. Tardei[2], Ella Ştefan[1]
1 Universitatea Politehnică Bucureşti
2 Institutul Naţional pentru Inginerie Electrică INCDIE ICPE-CA Bucureşti

NATURAL ZEOLITES WITH MEDICAL APPLICATIONS - PRELIMINARY PREPARATION AND CHARACTERIZATION (Abstract): The aim of this research is to carry out a preliminary study of the chemical behavior of natural zeolites under thermal and chemical activation. Taking into account the biological properties reported for the NZ, the authors study the influence of different activations on the structural behavior of the raw material, aiming at the future preparation of slow release systems. The raw material used in this study was the purified natural zeolites from Bârsana, Piatra Verde and Slănic Moldova deposits. The samples were characterized following specific techniques: XRD, SEM, EDAX, IR, pH measurements and determinations of the specific surface. The results indicate that the natural zeolites could used like as carriers in medical applications because they increase their specific surface after activation. Studies of the release of pharmaceuticals from the zeolitic host systems are in progress. **Key words**: NATURAL ZEOLITES, CLINOPTILOLITE, THERMAL AND CHEMICAL ACTIVATIONS

Lucrarea prezintă un studiu preliminar privind comportamentul structural, după activarea termică şi chimică, al zeoliţilor naturali din depozitele Bârsana, Piatra Verde şi Slănic Moldova.

Zeoliţii sunt aluminosilicaţi cristalini hidrataţi din familia tectosilicaţilor şi se caracterizează prin aceea că prezintă o structura cristalină poroasă. Dacă în marea majoritate a materialelor cristaline structura poroasă este generată de spaţiile *dintre* cristalite, iar porii au forme şi dimensiuni extrem de diversificate, zeoliţii prezintă o structură poroasă foarte bine definită, generată de dezvoltarea spaţială a cristalelor, iar porii au forme şi dimensiuni de regularitate geometrică. Această particularitate include zeoliţii în categoria cristalelor poroase (1).

Dimensiunile scăzute ale porilor şi mai ales ale ferestrelor de acces generează o selectivitate geometrică de adsorbţie (1).

Zeoliţii naturali, consideraţi "buni la orice", cunosc o paletă largă de utilizări, extrăgându-se anual peste 300.000 t tufuri zeolitice (2).

Cercetările actuale sunt orientate spre sinteza unor zeoliţi cu porozitate foarte mare, în scopul realizării unor materiale suport pentru o serie de specii moleculare oaspete - procedee de stocare prin încapsulare (1).

Experimental s-a demonstrat că materialele zeolitice pot fi administrate simultan fără să determine daune corpului uman şi s-a arătat că diferenţele de adsorbţie rezultă din polaritatea moleculelor şi natura mineralului zeolitic (3).

Pavelic et al. au experimentat clinotilolitul ca potenţiali adjuvanţi în tratamentul cancerului. S-a urmărit în tratamentul şoarecilor şi a câinilor observându-se micşorarea tumorii (6).

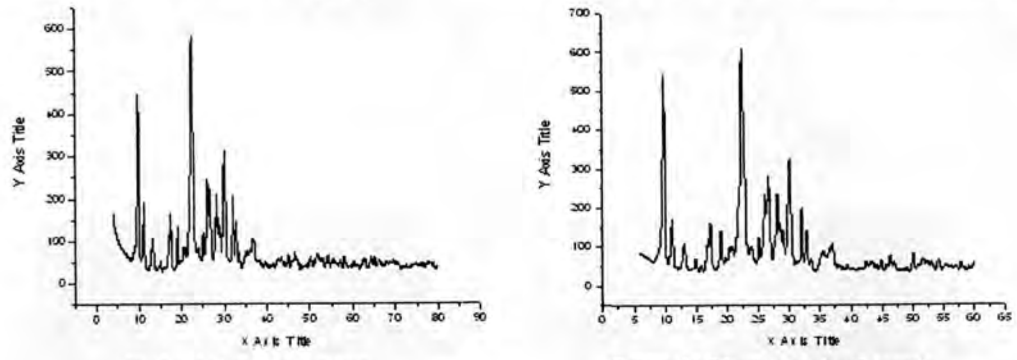
Recent s-a demonstrat ca zeoliţii non-toxici (naturali) din depozitele din Cuba sunt foarte buni pentru adsorbţia glucozei şi din acest motiv este sugerat ca potenţial medicament în cazul bolnavilor de diabet.

Cea mai importantă şi bună utilizare a clinoptilolitului este ca medicament antidiareic, un exemplu fiind Enterex - medicament în cazul diareei acute (4,5).

În această idee, Rivierra et al. au studiat posibilitatea interacţiei dintre NZ şi aspirină şi rezultatul a demonstrat că ambele produse pot fi administrate simultan (3,6,7).

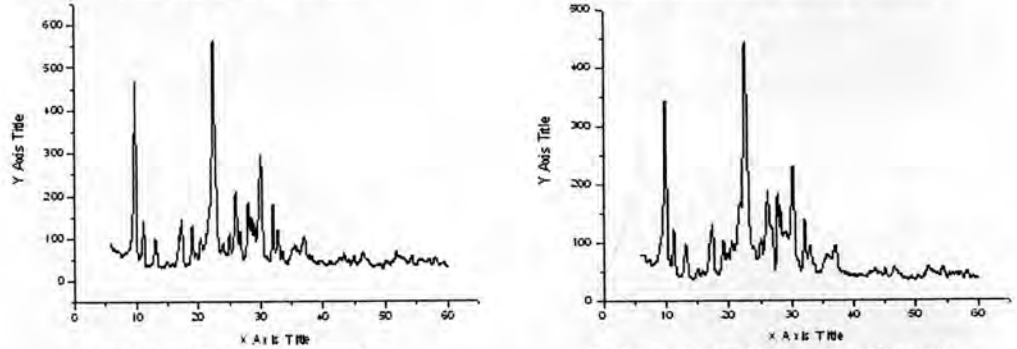
MATERIAL SI METODĂ

În procesul de formare a structurii zeolitice, cavităţile poliedrice, canalele şi



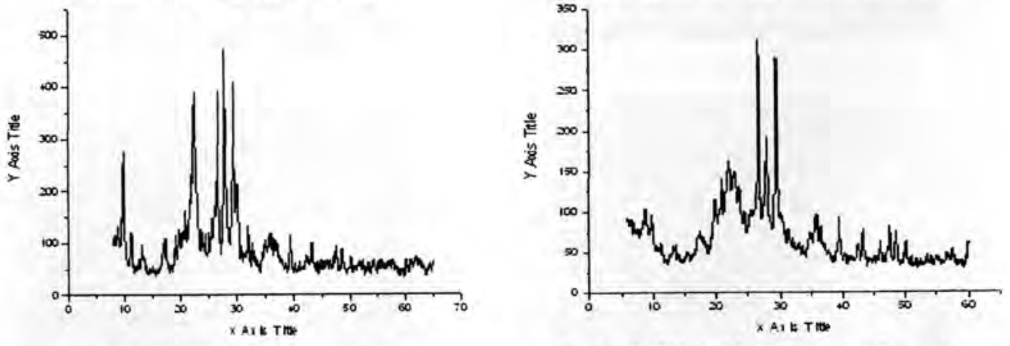
Proba de Bârsana etalon

Proba de Bârsana activată termic



Proba de Piatra Verde etalon

Proba de Piatra Verde activată termic



Proba de Slănic Moldova etalon

Proba de Slănic Moldova activată termic

Fig. 1. Spectre de raze X pentru clinoptilolit cu şi fără activare

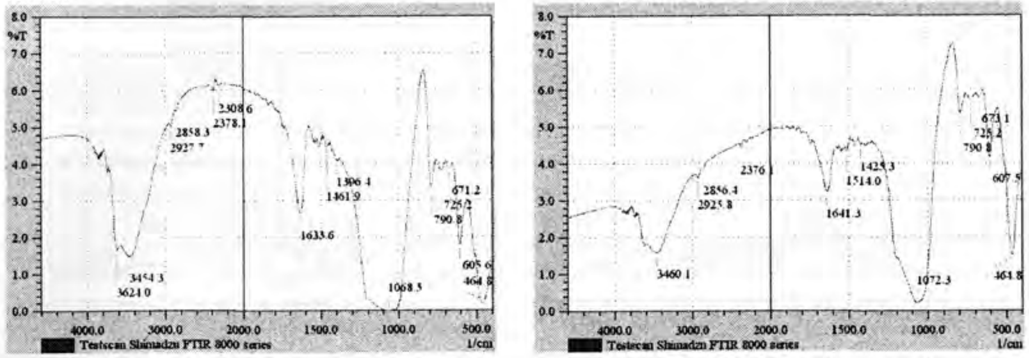
ferestrele de acces sunt parţial blocate cu alţi compuşi de care este însoţită de regula componenta zeolitică (feldspaţi, cuartz, oxizi, săruri, compuşi organici, apa). Ca urmare, în vederea utilizării lor în procese de adsorbţie, este necesară activarea zeoliţilor naturali prin deblocarea accesului ionilor şi moleculelor spre structura internă.

Pentru prezentul studiu s-au folosit roci zeolitice naturale de tip clinoptilolit (de Bârsana, Piatra Verde şi Slănic Moldova).

Activarea termică s-a realizat într-un cuptor electric reglat la o creştere moderată de temperatură (5-10°C/min.), până la 500°C, temperatura care s-a menţinut constantă timp de două ore.

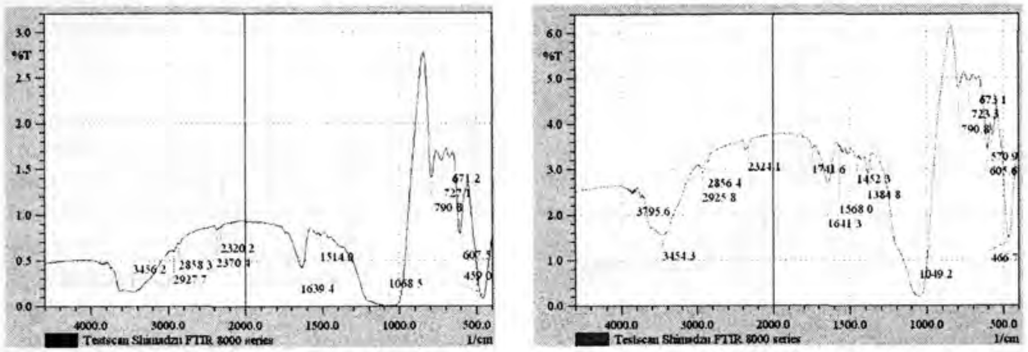
În cazul activării chimice, probele de zeolit natural de tip clinoptilolit s-au introdus fiecare într-un pahar Erlenmeyer de 300 cm^3 în care s-a adăugat 100 cm^3 soluţie HCl 0,1 N. Paharele s-au astupat cu o sticlă de ceas şi s-au agitat cu ajutorul agitatorului cu magnet timp de două ore (temperatura 90-100°C). După răcire s-au separat zeoliţii prin filtrare cu pâlnia Buchner, şi s-au spălat cu apă distilată până la dispariţia urmelor de HCl.

Caracterizarea probelor s-a realizat prin XRD, SEM, IR, EDAX, pH şi determinarea suprafeţei specifice Blaine.



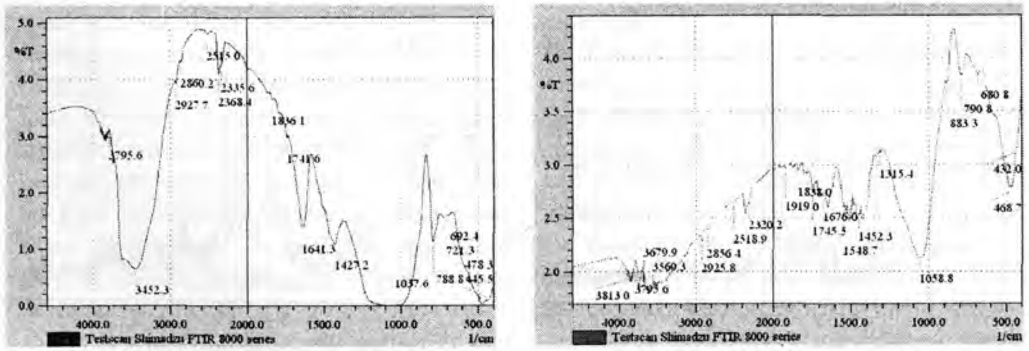
Proba de Bârsana activată chimic

Proba de Bârsana activată termic



Proba de Piatra Verde activată chimic

Proba de Piatra Verde activată termic



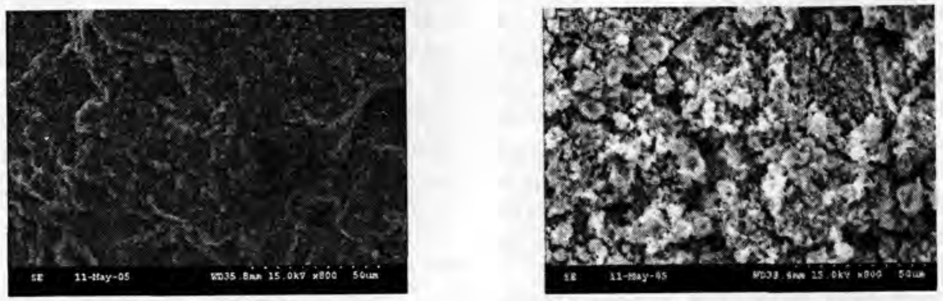
Proba de Slănic Moldova activată chimic

Proba de Slănic Moldova activată termic

Fig. 2. Spectre IR pentru probele activate termic şi chimic

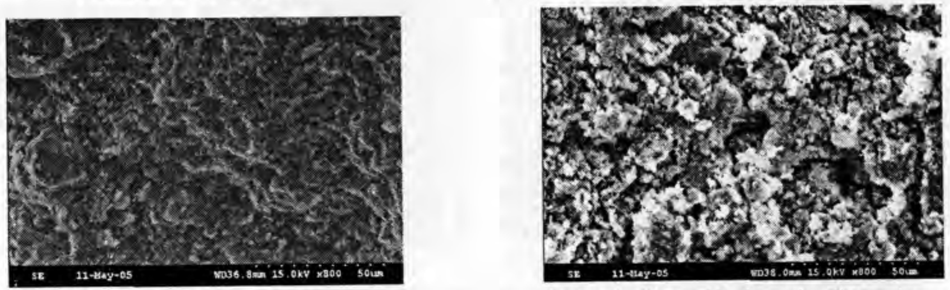
REZULTATE

Analiza de difracţie a razelor X pentru zeoliţii utilizaţi (fig. 1). În urma activării termice şi chimice, aranjamentul structural al probelor se modifică în sensul ordonării acestuia, prezenţa tratamentului termic determinând creşterea cristalelor, gradul de cristalinitate evoluând în sens pozitiv. În urma atacului chimic, fazele alcaline mai puţin stabile chimic, dispar ca urmare a posibilei dizolvări în soluţia utilizată pentru activare, atingându-se scopul dorit, acela de purificare cu realizarea pe cât posibil


SE 11-May-05 WD35.8mm 15.0kV x800 50um
SE 11-May-05 WD33.6mm 15.0kV x800 50um

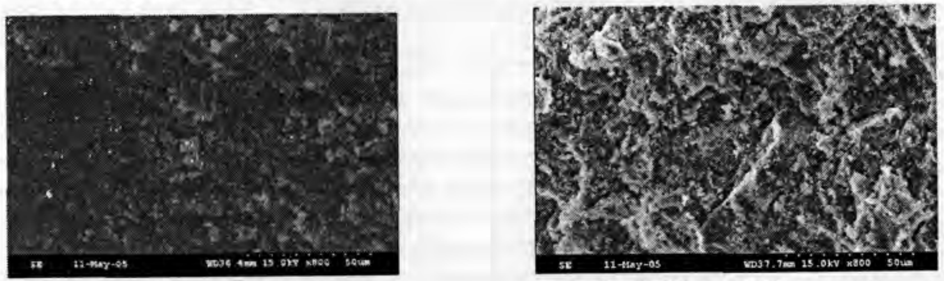
Proba de Bârsana etalon

Proba de Bârsana activată termic


SE 11-May-05 WD36.8mm 15.0kV x800 50um
SE 11-May-05 WD36.0mm 15.0kV x800 50um

Proba de Piatra Verde etalon

Proba de Piatra Verde activată termic


SE 11-May-05 WD36.4mm 15.0kV x800 50um
SE 11-May-05 WD37.7mm 15.0kV x800 50um

Proba de Slănic Moldova etalon

Proba de Slănic Moldova etalon

Fig. 3. SEM pentru probele de clinoptilolit

a unei structuri unifazale, lipsite de incluziuni alcaline.

Analiza prin spectrometrie IR. Toate probele cercetate, după procesele de activare de orice tip, prezintă în spectrele IR, în domeniile de lungimi de undă mai mici de 600 cm^{-1}, frecvenţe de vibraţie sau rotatei ale legăturilor specifice probelor (fig. 2).

Analiza SEM relevă caracterul argilos al probelor neactivate. În urma activării, structura devine fragmentară, cu evident caracter corodat, particulele fiind vizibil mai mici şi cu suprafaţa mai rugoasă (fig.3.)

Analiza EDAX (energie de dispersie a radiaţiilor X caracteristice) pune în evidenţă compoziţia elementară a probelor studiate. Astfel, din punct de vedere compoziţional clinoptilolitul de Piatra Verde este mai silicios şi mai alcalin (picurile corespunzătoare Si şi Ca fiind evident mai clare). Din punct de vedere al uniformităţii compoziţionale se observă tendinţa de aglomerare în anumite domenii a siliciului (în toate probele) acesta predominând cantitativ.

Evaluarea stabilităţii chimice. Pentru determinarea valorilor pH-ului în cazul probelor de zeolit natural de tip clinoptilolit luate în discuţie, s-a folosit aparatul Denver Basic Portable Meters. Înregistrările obţinute în urma determinărilor de pH permit considerarea materialelor utilizate in aplicaţii medicale, suspensiile realizate în ser fiziologic Ringer stabilizându-şi pH la valori cuprinse între 7,20 si 7,50, după aproximativ 2 zile. Valorile înregistrate ale pH-ului sunt comparabile cu cele ale lichidelor fiziologice (tab. I).

Determinarea suprafeţei specifice Blaine

Pentru determinarea suprafeţei specifice Blaine, exprimata în cm^2/g sau m^2/Kg, s-a folosit metoda permeabilimetrului Blaine. La probele de clinoptilolit de Bârsana şi Piatra Verde, activarea, oricare cale ar fi aplicată, conduce la o creştere a suprafeţei specifice, semn că eliminarea compuşilor alcalini distruge structura şi măreşte suprafaţa specifică, constatare cu efect pozitiv asupra capacităţii acestor materiale de a adsorbi pe suprafaţa lor substanţa activă. În cazul clinoptilolitului de Slănic Moldova se observă o comportare inversă faţă de celelalte probe luate în discuţie, în sensul scăderii suprafeţei specifice şi a aglomerării particulelor, şi deci cu o comportare ulterioară mai slabă (tab.II).

TABELUL I

Valori de pH pentru clinoptilolitul de Bârsana

Timp	B_0	B_1	B_2
1'	6,71	7,01	6,85
10'	7,10	7,23	7,01
20'	6,21	6,27	7,08
30'	6,50	6,51	6,94
40'	6,62	6,53	6,97
50'	6,90	6,98	6,96
24 ore	7,50	7,20	7,40

TABELUL II

Valorile suprafeţei specifice

Proba	Densitate(g/cm^3)	S_{blaine} (cm^2/g)
Barsan etalon	1.61	7871.78
Barsan activat termic	1.65	9696.42
Barsan activat chimic	1.62	8421.22
Piatra Verde etalon	1.43	9361.36
Piatra Verde activat termic	1.49	14077.91
Piatra Verde activat chimic	1.48	11254.12
Slanic Moldova etalon	2.01	7330.05
Slanic Moldova activat termic	2.03	7017.66
Slanic Moldova activat chimic	2.03	7000.91

DISCUŢII

În lucrare s-a urmărit caracterizarea şi îmbunătăţirea proprietăţilor adsorbante a unor materiale zeolitice naturale.

În vederea obţinerii de suprafeţe specifice cât mai mari ale materialelor zeolitice s-a realizat activarea acestora în diferite moduri, termic şi chimic.

Prelucrarea prealabilă a rocilor naturale zeolitice a constat în măcinarea acestora în moara cu bile şi sitare până la o granulaţie fină, după care s-au supus unei activări termice la temperaturi situate sub limita de vitrifiere (sub 800°C) când au loc procese de uscare, descompunere termică şi stabilizare a structurii.

Activarea chimică, realizată prin contactare cu soluţie HCl 0,1 N (la concentraţii, temperaturi şi timpi de contact prestabilite), a condus la : solubilizarea şi evacuarea depozitelor solide din cavităţile zeolitice ; decationizare parţială sau totală ; dezaluminare progresivă (cu creşterea modulului silicic SiO_2/Al_2O_3).

Ca urmare, se obţine un zeolit cu stabilitate termică şi chimica mai ridicată, o porozitate şi suprafaţă specifică mai mare deci mult mai activ în procese de adsorbţie sau schimb ionic.

CONCLUZII

În lucrare s-a urmărit caracterizarea şi îmbunătăţirea proprietăţilor adsorbante a unor materiale zeolitice naturale.

Probele zeolitice naturale de Bârsana, Piatra Verde şi Slănic Moldova, prezintă acelaşi compus mineralogic, şi anume clinoptilolit, diferenţa fiind dată de raportul elementelor chimice care intră în alcătuirea lor. În urma activării termice şi chimice, aranjamentul structural al probelor se modifică în sensul ordonării acestuia.

Din punct de vedere compoziţional, clinoptilolitul de Piatra Verde este mai silicios şi mai alcalin (picurile corespunzătoare Si şi Ca fiind evident mai clare). Din punct de vedere al uniformităţii compoziţionale se observă tendinţa de aglomerare în anumite domenii a siliciului (în toate probele) acesta predominând cantitativ.

La probele de clinoptilolit de Bârsana şi Piatra Verde, activarea, oricare cale ar fi aplicată, conduce la o creştere a suprafeţei specifice, semn ca eliminarea compuşilor alcalini distruge structura şi măreşte suprafaţa specifică, constatare cu efect pozitiv asupra capacităţii acestor materiale de a adsorbi pe suprafaţa lor substanţa activă. În cazul clinoptilolitului de Slănic Moldova se observă o comportare inversă faţă de celelalte probe luate în discuţie, în sensul scăderii suprafeţei specifice şi a aglomerării particulelor, şi deci cu o comportare ulterioară mai slabă.

BIBLIOGRAFIE

1. Untea I, Popovici E. *Site moleculare zeolitice*. Bucureşti : Ed. Bucureşti, 1998.
2. Cruceanu M, Popovici E, Balba N, Naum N, Vlădescu L, Russu R. *Site moleculare zeolitice*. Bucureşti : Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1986.
3. Farias T, Ruiz-Salvador AR, Riviera A. Interaction studies between drugs and a purified natural clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials*. *Elsevier Science* 2003 ; 61 : 175-125.
4. Pavelic K, Hodzija M, Bedrica L, Pavelic J, Dikic I, Calec M. Natural zeolite clinoptilolite : new adjuvant in anticancer therapy. *J Mat Med* 2001 ; 78 : 708-720.
5. Rodriguez-Fuenk G, Barries NA, Iraizez A, Cedre B, Pordomo I. Enterex : Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite zeolites. *Elsevier Science* 1997 ; 19 : 441-448 .
6. Lau A, Sierra LR, Rajos G, Riviera A. Theoretical study of the physical adsorption of aspirin on natural clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials*. *Elsevier Science* 1998 ; 23 : 247-251.
7. Ambruster T. Clinoptilolite-heulandite : applications and basic research. *Elsevier Science* 2001 ; 61 : 13-27.

IN MEMORIAM

PROF. UNIV. DR. DIMITRIE D. BRĂNIŞTEANU
(2 septembrie 1938 - 4 mai 2005)

Anul trecut ne-a părăsit, după ani de suferinţă, un mare profesor din domeniul biomedical, Dimitrie D. Brănişteanu (Mickey). Comunitatea universitară din Iaşi şi din România a pierdut pe unul dintre cei mai de seamă specialişti, un model de înaltă competenţă şi dăruire pentru dezvoltarea cercetării fundamentale biomedicale. Chiar de la începutul carierei Dimitrie D. Brănişteanu s-a remarcat ca un cercetător de valoare şi un cadru didactic deosebit, care prin întreaga sa activitate a contribuit la dezvoltarea învăţământului medical ieşean şi la formarea a numeroase generaţii de medici.

D.D. Brănişteanu s-a născut la Iaşi şi a absolvit Liceul Internat "Costache Negruzzi" ca şef de promoţie. În 1960 a absolvit, cu strălucire şi împotriva persecuţiilor politice, Facultatea de Medicină Generală a Institutului de Medicină şi Farmacie. În reţeaua sanitară a funcţionat ca medic de circumscripţie (1960-1962) şi medic secundar de Medicina şi Fiziologia Muncii (1962-1965). Din 1966 a devenit prin concurs cercetător ştiinţific şi medic specialist de Medicina Muncii la Institutul de Cercetări Medicale Iaşi. Începând din anul 1969 şi-a desfăşurat activitatea în cadrul IMF Iaşi, parcurgând prin concurs toate gradele didactice, de la asistent la profesor, fiind apoi pentru o perioadă scurtă, dar deosebit de bogată în realizări, şeful Disciplinei de Fiziologie. La formarea sa a contribuit decisiv unul din corifeii fiziologiei româneşti, Acad. Prof. Dr. Ion Haulică, sub îndrumarea căruia D.D. Brănişteanu a elaborat teza de doctorat cu titlul "***Studiul implicaţiilor funcţionale ale activităţii factorului de creştere nervoasă şi antiserului omolog***", susţinută în 1973. Specializările în laboratoare renumite din SUA şi Germania, precum şi munca neobosită în cadrul colectivului remarcabil de la Disciplina de Fiziologie a Facultăţii de Medicină din Iaşi, l-au condus ulterior către deplina realizare profesională.

Pasiunea sa pentru cercetare, calităţile didactice deosebite, alimentate permanent de grija pentru perfecţionare, au stat la baza publicării a circa treizeci de cursuri, tratate şi monografii şi a peste trei sute de lucrări ştiinţifice. A obţinut brevete de invenţii şi inovaţii şi a avut colaborări şi cercetări comune cu colective de la Universitatea Connecticut, Institutul Max-Planck de Psihiatrie din München, Universitatea Nottingham, Universitatea New York - Stony Brook. Lucrând în laboratorul de Fiziologie de la I.M.F. Iaşi, a contribuit la introducerea şi asimilarea a numeroase tehnici experimentale (izolarea şi studiul *in vitro* al glomerulilor renali, tehnici actografice, perfuzia şi stimularea secţiunilor de ţesut cerebral, cordul izolat şi perfuzat, miografia fragmentelor vasculare, utilizarea liposomilor pentru administrarea intracelulară a substanţelor bioactive, şi mai ales tehnica de studiu a transmiterii sinaptice cu microelectrozi intracelulari), precum şi a unor direcţii de cercetare moderne. Lucrările publicate, din care peste cincizeci în reviste de vârf din domeniu (de exemplu: J Physiol (London), Pflugers Arch, J Pharmacol Exp Ther, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, Eur J Pharmacol, Neurosci Lett, Brain Res, J Neurochem) au fost şi sunt în continuare intens citate în literatura de specialitate. Într-o epocă în care "dictatura" ISI nu era atât de pregnantă "Micky" Brănişteanu a avut o listă remarcabilă - model urmat de către discipolii săi în prezent. În linia marilor formatori de caractere şi cariere ştiinţifice, Prof. Brănişteanu a stimulat şi extins într-o adevărată epidemie acest "focar de activitate ştiinţifică intensă".

D.D. Brănişteanu a fost un exponent de marcă al Fiziologiei din România, cu un prestigiu internaţional cert, dobândit mai ales prin studii privind transmiterea sinaptică. Astfel, în perioada 1970-1998 domnia sa a fost unul din puţinii reprezentanţi de anvergură intenaţională ai medicinei ieşene şi ai cercetării biomedicale din România. La Iaşi, precum şi în laboratoare renumite din SUA, Germania şi Marea Britanie, a realizat şi a coordonat cu succes studii asupra unor diverse aspecte fizio-farmacologice, care de-a lungul anilor au dobândit o orientare din ce în ce mai pregnantă spre mecanismele de semnalizare intracelulară, domeniu de vârf al cercetării biomedicale din acea perioadă. Cele mai importante domenii de studiu au fost următoarele: sistemul renină-angiotensină (1972-1986), mediaţia purinergică (1973-1994), dinamica eliberării cuantale a neuromediatorilor (1975-1992), mecanisme şi mesageri secunzi cu implicaţii în eliberarea neuromediatorilor (1984-1992), mecanisme implicate în activitatea contractilă a muşchiului neted (1986-1998), utilizarea liposomilor pentru administrarea intracelulară a substanţelor bioactive (1988-1998). Prof. Brănişteanu a fost un pionier în domeniul sinaptologiei şi electrofiziologiei în România şi a rămas un nume din referinţă în acest sens. Impreună cu colaboratorii şi elevii săi a derulat permanent cercetare de tip contractual şi a obţinut numeroase granturi de cercetare naţionale şi internaţionale, fapt reflectat benefic în dotarea laboratoarelor de fiziologie. Prof. Brănişteanu a fost membru marcant în numeroase societăţi ştiinţifice din ţară şi din străinătate şi a contribuit la introducerea în România, după 1990, a sistemului de cercetare pe bază de granturi.

Personalitate puternică, proeminentă în mediul medical şi în societatea ieşeană, D.D. Brănişteanu a fost un adevărat creator de şcoală. Şi aceasta nu prin atragerea unor tineri pentru a lucra pe vreuna din temele sale de interes, ci prin deschiderea şi sprijinul oferit tinerilor pentru dezvoltarea propriilor lor idei şi studii, precum şi prin asigurarea unui climat de lucru orientat spre înalta performanţă. Tinerii de atunci, peste douăzeci, lucrează astăzi în diverse laboratoare şi clinici din România şi SUA şi au dobândit deja o bună reputaţie internaţională şi sunt la rândul lor creatori de şcoală.

D.D. Brănişteanu a însemnat mult nu numai pentru Catedra de Fiziologie a Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi, ci şi pentru întreaga Universitate. Putem menţiona doar unul din numeroasele exemple. Atunci când a fost întrerupt pentru ani de zile accesul instituţiei la literatura de specialitate din străinătate, el a pus la dispoziţia colegilor (direct şi prin Biblioteca instituţiei) abonamentul său personal la ISI Current Contents, ceea ce a reprezentat o unică şi nepreţuită cale de informare pentru medici şi cercetători. De altfel, vasta sa bibliotecă personală a fost, prin intermediul unui larg cerc de prieteni, o sursă importantă de informare ştiinţifică şi generală, fiind de exemplu o cale principală prin care publicul ieşean lua contact cu beletristica recentă din domeniul science-fiction şi nu numai.

D.D. Brănişteanu a fost un promotor al *tradiţiei valorii*, în Universitate, dar şi în familie, fiind fiul lui Dumitru Brănişteanu (Profesor de Farmacologie şi Medicină Internă, un pionier al medicinei ieşene), soţul Gabrielei Brănişteanu (medic şi pictor de valoare) şi tatăl lui Dumitru D. Brănişteanu (Dumi, endocrinolog ieşean cu cercetări de calibru mondial, îndeosebi în domeniul vitaminei D).

Un adevărat profesionist al ştiinţei, Dimitrie D. Brănişteanu a fost un om harnic şi serios, cu respect profund faţă de oameni şi cu un sistem de valori bazat pe rigurozitate şi pe cultivarea asiduă a competenţei şi performanţei individuale, în contextul unei colaborări deschise şi intense.

Pe de altă parte, D.D. Brănişteanu va rămâne în inima celor care l-au cunoscut şi pentru stilul său personal, marcat de un dialog viu, amabil şi relaxat, cu note de umor rafinat, aspect regăsit cu pregnanţă şi în prelegerile sale bogate şi atractive.

În numele discipolilor,

Adrian Covic

Şerban Dragomir

IN MEMORIAM

PROF. UNIV. DR. GEORGE I.M. GEORGESCU

(18 iunie 1943 - 31 octombrie 2005)

Iaşul medical, ca şi întreaga comunitate a cardiologilor din România, a fost şocată de neaşteptata trecere la cele veşnice, după o carieră absolut exemplară, a uneia din cele mai importante figuri ale medicinii româneşti contemporane, Profesorul George I.M. Georgescu.

Născut la 18 iunie 1943 la Timişoara, după absolvirea studiilor liceale la Bacău a susţinut concursul de admitere la Facultatea de Medicină din Iaşi, fiind însă repartizat, împotriva voinţei sale, la Facultatea de Stomatologie. După doi ani de studiu la această facultate are tăria de a se retrage şi a susţine din nou admitere pentru a trece la Facultatea de Medicină, pe care o absolvă, după o şcolaritate strălucită în 1967, ca şef de promoţie. În 1968 devine intern clinic prin concurs (şef de promoţie) al Spitalelor din Iaşi, titlu care l-a consacrat în elita generaţiei sale, parcurgând apoi toate treptele carierei medicale şi universitare : medic specialist medicină internă (1972), medic specialist cardiologie (1985), medic primar medicină internă (1990), medic primar cardiologie (1990), respectiv asistent (1969), şef de lucrări (1986), conferenţiar (1993) şi profesor (1995).

Format în valoroasa Clinică a I-a Medicală condusă de Profesor C.I. Negoiţă, şi-a completat pregătirea profesională şi ştiinţifică atât în Germania, în Clinica de Cardiologie a Profesorului Just de la Freiburg, cât şi în ţară, la Clinica de Cardiologie a Profesorului Gavrilescu (unde s-a iniţiat în electrofiziologie), precum şi la Clinica de Cardiologie a Spitalului Fundeni unde a făcut un an de perfecţionare la un moment al carierei când era, de fapt, pe deplin format.

Doctor în ştiinte medicale (1984) şi mai apoi conducător de doctorate (cardiologie) din 1997, Profesorul Georgescu s-a impus cu autoritate drept una din cele mai puternice personalităţi ale generaţiei sale, atât în medicina ieşeană cât şi în cardiologia românească. Alegerea sa ca Director al Departamentului de Medicină Internă UMF „Gr.T. Popa” (1995-1999 şi din nou din 2004), prorector al Universităţii ieşene (1996-2000), vicepreşedinte al Societăţii Române de Cardiologie (2002-2005) şi preşedinte al Comisiei de Cardiologie a Ministerului Sănătăţii (2004) exprimând recunoaşterea calităţilor sale profesionale şi manageriale.

Excelent profesor şi creator de şcoală, s-a impus prin puterea de muncă, prin rigoare, prin respingerea oricărui compromis privind calitatea actului medical, privind pregătirea studenţilor şi a tinerilor medici sau modul de a realiza o cercetare ştiinţifică, de a redacta o teză de doctorat sau un capitol de carte.

Paralel cu activitatea de medic şi universitar de excepţie, Profesorul Georgescu s-a implicat în activitatea ştiinţifică şi publicistică, devenind o prezenţă remarcată şi respectată la reuniunile cardiologice din ţară şi străinătate.

A ţinut zeci de conferinţe ştiinţifice, a publicat *in extenso* sau în rezumat aproape 200 de articole. A fost autor sau coautor la 9 tratate, monografii sau manuale fiind preocupat de cele mai complexe şi dificile probleme ale cardiologiei moderne : aritmiile cardiace, cardiostimularea electrică temporară şi permanentă, hipertensiunea arterială esenţială, evaluarea clinică şi ecocardiografică a valvulopatiilor, evaluarea riscului cardiovascular, evaluarea cardiopatiilor congenitale prin studiu ecocardiografic transtoracic şi transesofagian, infarctul miocardic acut, prevenţia primară şi secundară a cardiopatiei ischemice.

A participat la contracte de cercetare şi studii multicentrice naţionale (privind studii populaţionale în HTA a adultului şi copilului, studii clinice de validare a efectului antihipertensiv al unor medicamente ca : Nifedipin, Sinopryl, Leridip, Perindopril, studii de optimizare a diagnosticului şi indicaţiilor terapeutice în valvulopatii cu ajutorul ecocardiografiei, urmărirea efectului normolipemiant al atorvastatinei, utilizarea heparinelor cu greutate moleculară mică în sindroamele coronariene acute, efectul perindoprilului asupra performanţei ventriculare stângi post infarct miocardic acut) şi internaţionale : „Euro Heart Survey Program for the Valvular Heart Disease 2001".

I s-a decernat *Premiul Gh. Marinescu al Academiei Române* (1983), pentru colaborarea la monografia *Angina Pectoris* (Editura Junimea), sub redacţia Prof. Dr. C.I. Negoiţă şi *Premiul special pentru cea mai bună carte universitară a anului 2001*, acordat de Colegiul Medicilor din România pentru volumul *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore* (în colaborare cu Cătălina Arsenescu) publicat la Editura Polirom.

Activitatea sa ştiinţifică şi universitară i-a adus titlul de Doctor Honoris Causa al Universităţii „Ovidius" din Constanţa (2003), precum şi pe cel de Fellow of the European Society of Cardiology (2004). Preşedintele României i-a acordat Ordinul Naţional „Serviciul Credincios" în grad de cavaler, pentru contribuţii la promovarea medicinei cardiovasculare moderne.

Perseverent, tenace, uneori dificil şi adeseori incomod în relaţiile interumane, a urmărit cu perseverenţă realizarea visului său din tinereţe, acela de a crea un Centru de Cardiologie modern şi competitiv. Şi a reuşit pe deplin. Încununarea excepţionalelor calităţi de medic şi cadru didactic ale Profesorului Georgescu a constituit-o înfiinţarea, în 1997, a Centrului de Cardiologie Iaşi, unitate medicală de excelenţă, pe care Domnia-Sa a conceput-o, a organizat-o şi a condus-o ca director, cu dăruire, competenţă şi profesionalism. Centrul de Cardiologie este o unitate de vârf în cardiologia românească, Profesorul Georgescu fiind nu numai întemeietorul, Constructorul, ci chiar Sufletul său.

A avut calitatea de a atrage, selecta şi recruta tineri de valoare, de a-i capacita, de a le mobiliza şi cataliza energiile. Model de rigoare profesională, a impus colaboratorilor aceleaşi standarde de calitate şi aceeaşi manieră de a trăi exigent şi eficient în beneficiul bolnavilor.

Intelectualitatea ieşeană suferă prin dispariţia sa o imensă şi ireparabilă pierdere ; deoarece Profesorul Georgescu era un intelectual în cel mai autentic şi complet sens al cuvântului, pregătirea sa medicală şi ştiinţifică de excepţie fiind dublată de o cultură generală pe măsură. Era un pasionat, rafinat şi sensibil cunoscător al muzicii clasice, iar conversaţia cu Domnia-Sa constituia o veritabilă plăcere intelectuală.

Profesorul George I. M. Georgescu a visat, a luptat şi şi-a realizat visul, arzând cu o intensitate care i-a scurtat atât de nedrept viaţa, când ar fi putut să mai înfăptuiască atâtea şi să se bucure de câte a realizat.

Redacţia Revistei Medico-
Chirurgicale

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa : *rev_med_chir@yahoo.com*
Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică. Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - *peer-review*. Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are … (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate *în text* în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

· fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;

· fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;

· imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. *III*), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi